

## **NOTE TO USERS**

**This reproduction is the best copy available.**

UMI<sup>®</sup>

Université de Sherbrooke



**Étude écologique sur l'association entre l'hypothyroïdie et la consommation de  
poissons et de fruits de mer ainsi que le tabagisme au Québec**

Par

Bruno Lafontaine

Programme des sciences cliniques



Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé

en vue de l'obtention du grade de

maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques

Mai 2010

Évaluateurs

Fabien Gagnon, directeur de recherche, Dépt des sciences de la santé communautaire,

Marie-France Dubois, directrice de recherche, Dépt des sciences de la santé communautaire,

Marie-France Langlois, évaluatrice interne, Dépt de médecine, service d'endocrinologie,

Université de Sherbrooke

Gaétan Carrier, évaluateur externe, Dépt de santé environnementale et santé au travail,

Université de Montréal



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*  
ISBN: 978-0-494-79754-9  
*Our file* *Notre référence*  
ISBN: 978-0-494-79754-9

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

■ ■ ■  
**Canada**

## Résumé



## **Étude écologique sur l'association entre l'hypothyroïdie et la consommation de poissons et de fruits de mer ainsi que le tabagisme au Québec**

Bruno Lafontaine, Fabien Gagnon, Marie-France Dubois

**Introduction :** Il existait, en 2001, une très grande disparité géographique dans l'incidence d'utilisation des hormones thyroïdiennes (HT) entre les territoires de centre local de services communautaires (CLSC) au Québec. Comme de tels excès géographiques n'étaient pas liés à une variation dans les pratiques médicales, l'hypothèse des facteurs environnementaux pourrait expliquer cette situation. Compte tenu que certaines études de type cas-témoins et de cohortes suggèrent la possibilité d'un lien entre l'exposition aux BPC, à des niveaux élevés d'I, au tabagisme et l'accroissement du risque d'hypothyroïdie, l'objectif de cette étude était de vérifier s'il existait une relation entre l'incidence de l'utilisation des HT synthétiques au Québec par territoires de CLSC et la proportion de sujets exposés à ces facteurs de risques via leurs habitudes de vie. Ceci à des fins d'exploration de facteurs qui pourraient expliquer, du moins en partie, la disparité géographique de l'incidence locale d'hypothyroïdie au Québec.

**Méthodes :** Pour ce faire, l'incidence de l'hypothyroïdie fut estimée sur la base de l'utilisation des HT synthétiques par territoires de CLSC. L'exposition aux BPC fut considérée anormalement élevée chez les consommateurs de huit repas de poissons et plus par mois. L'exposition à l'I fut considérée anormalement élevée pour une consommation de trois repas et plus par mois de fruits de mer. La proportion de fumeurs réguliers pour chaque territoire de CLSC fut considérée pour le tabagisme. Les données de consommation d'HT parmi les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments du Québec ont servi à estimer l'incidence de l'hypothyroïdie de 1998 à 2001 chez les hommes pour 154 des 169 territoires de CLSC du Québec et chez les femmes pour 157 territoires. Séparément par sexe, elles ont été mises en relation avec des données sur la consommation de poissons et de fruits de mer (*Enquête santé sur les usages et perceptions du Saint-Laurent (1995)*) ainsi que sur la proportion de fumeurs réguliers (*Enquête sociale et de santé 1998*). Les données provenant de ces différentes sources ont d'abord été ramenées sur une base de territoire de CLSC. Les proportions de grands consommateurs de poissons ( $\geq$  huit repas par mois) et de fruits de mer ( $\geq$  trois repas par mois) ont pu être estimées pour une cinquantaine de territoires alors que la proportion de fumeurs réguliers était disponible pour la presque totalité des territoires.

**Résultats :** La proportion de grands consommateurs de poissons, de fruits de mer et de fumeurs réguliers ne sont pas liées au taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC, ni chez les hommes, ni chez les femmes. La relation avec la proportion de fumeurs réguliers est significative pour les deux sexes dans les modèles de régression linéaire multiple (RLM ; hommes :  $n = 49$ ,  $p < 0,001$  ; femmes :  $n = 55$ ,  $p < 0,004$ ).

**Conclusion :** Cette étude écologique ne permet pas d'établir un lien entre la consommation de poissons et de fruits de mer ainsi que le tabagisme et l'incidence de l'hypothyroïdie. L'association significative dans la RLM entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT et la proportion de fumeurs réguliers est visiblement affectée par trois territoires de CLSC de la Côte-Nord qui ont à la fois une forte proportion de fumeurs ainsi qu'un taux élevé d'incidence standardisé d'utilisation d'HT. L'information sur le type d'hypothyroïdie (franche ou subclinique) n'étant pas disponible, il est plausible que cela masque une association entre les variables indépendantes et l'hypothyroïdie franche. Il se peut également qu'un seuil minimal d'exposition aux BPC ou aux composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette soit nécessaire pour avoir un effet sur la thyroïde. Enfin, l'exposition au sélénium contenu dans le poisson et les fruits de mer pourrait représenter un facteur protecteur contre le développement de l'hypothyroïdie.

**Mots clés :** hypothyroïdie, poissons, fruits de mer, tabac et consommation.

# Table des matières

<b>Table des matières .....</b>	<b>I</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>IV</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abréviations et symboles .....</b>	<b>IX</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>XI</b>
<b>Unités de conversion .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>XV</b>
<b>Chapitre 1 : Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 L'hypothyroïdie .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Travaux antérieurs.....</b>	<b>4</b>
<b>Chapitre 2 : Recension des écrits .....</b>	<b>7</b>
2.1 Iode (I) .....	7
2.2 Perturbateurs endocriniens.....	15
2.2.1 Biphényles polychlorés (BPC).....	16
2.2.2 Composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette .....	36
<b>Chapitre 3 : Objectif.....</b>	<b>47</b>
<b>Chapitre 4 : Matériel et Méthode .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1 Dispositif de recherche .....</b>	<b>49</b>
<b>4.2 Population .....</b>	<b>49</b>
<b>4.3 Variables .....</b>	<b>49</b>
4.3.1 Variable dépendante.....	49
4.3.1.1 Source de données .....	50
4.3.1.2 Données disponibles .....	52

4.3.2 Variables indépendantes .....	53
4.3.2.1 Consommation de poissons et de fruits de mer.....	53
4.3.2.1.1 Source de données .....	53
4.3.2.1.2 Indicateur dichotomique pour la consommation de poissons .....	55
4.3.2.1.3 Indicateur dichotomique pour la consommation de fruits de mer.....	55
4.3.2.1.4 Transformations pour avoir une mesure par territoire de CLSC .....	55
4.3.2.1.5 Indicateur par territoire de CLSC.....	58
4.3.2.1.6 Données disponibles .....	59
4.3.2.2 Tabagisme .....	59
4.3.2.2.1 Source de données .....	59
4.3.2.2.2 Indicateur dichotomique pour le tabagisme au quotidien.....	61
4.3.2.2.3 Transformations pour avoir une mesure par territoire de CLSC .....	61
4.3.2.2.4 Indicateur par territoire de CLSC.....	62
4.3.2.2.5 Données disponibles .....	63
<b>4.4 Analyses statistiques .....</b>	<b>63</b>
<b>4.5 Puissance statistique .....</b>	<b>64</b>
<b>4.6 Considérations éthiques .....</b>	<b>64</b>
<b>Chapitre 5 : Résultats .....</b>	<b>66</b>
<b>5.1 Statistiques descriptives.....</b>	<b>66</b>
5.1.1 Taux d'incidence standardisés d'utilisation d'HT .....	66
5.1.2 Proportion de grands consommateurs de poissons et de fruits de mer.....	68
5.1.2.1 Poissons .....	68
5.1.2.2 Fruits de mer.....	70
5.1.3 Proportion de fumeurs réguliers.....	72
<b>5.2 Analyses bivariées.....</b>	<b>75</b>
5.2.1 Relation entre la proportion de grands consommateurs de poissons et le taux d'incidence d'utilisation des HT .....	75
5.2.2 Relation entre la proportion de grands consommateurs de fruits de mer et le taux d'incidence d'utilisation des HT .....	77

5.2.3 Relation entre et la proportion de fumeurs réguliers et le taux d'incidence d'utilisation des HT .....	79
<b>5.3 Modèles de régression linéaire multiple.....</b>	<b>81</b>
<b>Chapitre 6 : Discussion.....</b>	<b>86</b>
<b>Chapitre 7 : Conclusion .....</b>	<b>105</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>107</b>
<b>Liste de références .....</b>	<b>108</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>135</b>
Annexe 1 : Distribution des rapports de taux d'incidence standardisés pour l'âge d'utilisateurs d'hormones thyroïdiennes au Québec entre 1998 et 2001 en fonction du sexe et des différents territoires de CLSC.....	136
Annexe 2 : Territoires de CLSC à l'étude à partir de <i>l'enquête Saint-Laurent Vision 2000</i> .....	139
Annexe 3 : Approbation du Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.....	141
Annexe 4 : Proportion de grands consommateurs de poissons en fonction du sexe et des différents territoires de CLSC .....	143
Annexe 5 : Proportion de grands consommateurs de fruits de mer en 1995 en fonction du sexe et des différents territoires de CLSC.....	146
Annexe 6 : Données sur la proportion de fumeurs réguliers par sexe et par regroupement géographique en 1998.....	149
Annexe 7 : Pourcentage de la population couverte par <i>l'Enquête Saint-Laurent Vision 2000</i> par territoire de CLSC.....	151
Annexe 8 : Relation entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de fumeurs réguliers en fonction du sexe et des différents territoires de CLSC, selon la disponibilité de l'information pour les trois variables indépendantes.....	154

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Signes et symptômes de l'hypothyroïdie. ....	3
Tableau 2 : Résumé des études portant sur la relation entre l'exposition à l'I et l'hypothyroïdie.....	10
Tableau 3 : Résumé des études qui ont porté sur la relation entre l'exposition aux BPC et les HT.....	19
Tableau 4 : Résumé des études portant sur la relation entre l'exposition aux composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette et l'hypothyroïdie. ...	40
Tableau 5 : Corrélation entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de grands consommateurs de poissons.....	76
Tableau 6 : Corrélations entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de grands consommateurs de fruits de mer. ....	78
Tableau 7 : Corrélations entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de fumeurs réguliers. ....	81
Tableau 8: Colinéarité statistique entre les différentes variables indépendantes à la suite de l'ajout d'une variable d'interaction. ....	81
Tableau 9 : Colinéarité statistique entre les différentes variables indépendantes.....	82
Tableau 10 : Coefficients de régression issus de modèles de régression linéaire multiple ayant comme variable dépendante le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001).....	82
Tableau 11: Modèles réduits de régression linéaire ayant comme variable dépendante le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001).....	82

Tableau 12 : Corrélations entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et les trois variables indépendantes pour le sous-échantillon de territoires inclus dans l'analyse de régression multiple. ...83

# Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme de rétroaction de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien .....	2
Figure 2 : Comparaison des molécules de thyroxine ( $T_4$ ) et de triiodothyronine ( $T_3$ ) avec une molécule de biphényle polychloré (BPC). .....	17
Figure 3 : Méthode de calcul de l'effectif d'une municipalité qui chevauche deux territoires de CLSC. ....	57
Figure 4 : Méthode de calcul de l'effectif lorsqu'un territoire de CLSC chevauche plus d'une municipalité. ....	58
Figure 5 : Méthode de calcul de l'effectif lorsqu'un territoire de CLSC est inclus dans une municipalité. ....	58
Figure 6 : Histogramme de la distribution du taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes) par territoire de CLSC chez les hommes de 1998 à 2001 pour les 154 territoires de CLSC étudiés. ....	67
Figure 7 : Histogramme de la distribution du taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes) par territoire de CLSC chez les femmes de 1998 à 2001 pour les 157 territoires de CLSC étudiés. ....	68
Figure 8 : Histogramme de la distribution de la proportion de consommateurs de poissons par territoire de CLSC en 1995 pour les 52 territoires de CLSC étudiés. ....	69
Figure 9 : Histogramme de la distribution de la proportion de consommatrices de poissons par territoire de CLSC en 1995 pour les 56 territoires de CLSC étudiés. ....	70
Figure 10 : Histogramme de la distribution de la proportion de consommateurs de fruits de mer par territoire de CLSC en 1995 pour les 51 territoires de CLSC étudiés. ....	71

Figure 11 : Histogramme de la distribution de la proportion de consommatrices de fruits de mer par territoire de CLSC en 1995 pour les 56 territoires de CLSC étudiés..	72
Figure 12 : Histogramme de la distribution de la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC en 1998 pour les 165 territoires de CLSC étudiés..	73
Figure 13 : Histogramme de la distribution de la proportion de fumeuses régulières par territoire de CLSC en 1998 pour les 165 territoires de CLSC étudiés..	74
Figure 14 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grands consommateurs de poissons par territoire de CLSC. ....	75
Figure 15 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grandes consommatrices de poissons par territoire de CLSC. ....	76
Figure 16 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grands consommateurs de fruits de mer par territoire de CLSC. .	77
Figure 17 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grandes consommatrices de fruits de mer par territoire de CLSC .....	78
Figure 18 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC. ....	79
Figure 19 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeuses régulières par territoire de CLSC. ....	80



Figure 20 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC. ....84

Figure 21 : Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeuses régulières par territoire de CLSC. ....85

# Abréviations et symboles

$\Sigma$  : Somme.

**AAT** : Anticorps antithyroïdiens.

**As** : Arsenic.

**BPC** : Biphényles polychlorés.

**CHSLD** : Centre d'hébergement et de soins de longue durée.

**CLSC** : Centre local de services communautaires.

**CSSS** : Centre de santé et de services sociaux.

**CUMI** : Concentration urinaire moyenne en iode.

**CV** : Coefficient de variation.

**DDE** : Dichlorodiphényldrichloréthane

**DTT** : Dichlorodiphényltrichloréthane.

**FT<sub>3</sub>** : Fraction libre de l'hormone thyroïdienne triiodothyronine.

**FT<sub>4</sub>** : Fraction libre de l'hormone thyroïdienne thyroxine.

**HCB** : Hexachlorobenzène.

**HO-BPC** : Métabolites hydroxylés des biphényles polychlorés.

**HT** : Hormones thyroïdiennes.

**I** : Iode.

**I<sup>131</sup>** : Isotope 131 de l'iode radioactif.

**IC 95 %** : Intervalle de confiance à 95 %.

**OR** : Rapports de cotes (*odds ratio*).

**PCDD** : Polychlorodibenzodioxines.

**PCP** : Pentachlorophénol.

**RAMQ** : Régie d'assurance maladie du Québec.

**RR** : Risque relatif.

**ET** : Écart-type.

**Se** : Sélénium.

**T<sub>3</sub>** : Triiodothyronine.

**T<sub>4</sub>** : Thyroxine.

**TCDD** : Tétrachlorodibenzodioxines.

**TEF** : Facteur d'équivalence toxique.

**TEQ** : Équivalent toxique.

**TSH** : Hormone thyroïdienne ou thyroïdostimuline (*thyroid stimulating hormone*).

**µg** : Microgrammes.

**µIU** : Micro unités internationales.

**µU** : Micro unités.

**UPE** : Unités primaires d'échantillonnage.

**VIF** : *Variance inflation factor*.

# Glossaire

**$\Sigma$  BPC** : Somme des concentrations de congénères mesurées dans une matrice biologique donnée utilisée comme indicateur de la charge corporelle en biphényles polychlorés.

**Antithyroïdiens de synthèse** : Groupe de médicaments inhibant la synthèse de la thyroxine, utilisés à titre curatif dans des cas d'hyperthyroïdies, et dans le traitement préparatoire à la cure chirurgicale des formes graves.

**Cis-nanochlor** : Composé résultat d'une bioaccumulation de chlordane.

**Colinéarité** : Dans une analyse de régression multiple, situation caractérisée par une forte corrélation entre les variables indépendantes.

**Congénère** : Membre d'une famille de molécules qui produisent le même effet et ont une structure chimique similaire.

**Cotinine** : Biomarqueur retrouvé chez l'humain à la suite du métabolisme de la nicotine.

**Cyanide** : Tout composé chimique qui contient le groupe cyano ( $C\equiv N$ ).

**Dichlorodiphenyldichloréthane** : Composé formé lors de la déshydrohalogénéation du Dichlorodiphenyltrichloréthane.

**Dichlorodiphenyltrichloréthane** : Produit de synthèse organo-halogène, très toxique, principalement utilisé sous diverses formes comme insecticide de contact.

**Dieldrine** : Entre dans la composition des pesticides organochlorés utilisés en agriculture comme insecticide.

**Équivalent toxique** : Unité pouvant être attribuée à chacun des congénères présents dans un tissu ( $TEQ_i$ ) et qui peut être établi en multipliant la concentration du congénère (i) par son facteur d'équivalence toxique.

**Facteur d'équivalence toxique** : relatif à la toxicité de la molécule la plus toxique de la famille des polychlorodibenzodioxines, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine.

**Goitre** : Déformation de la partie antérieure du cou, résultant d'une augmentation du volume de la glande thyroïde, dans sa totalité ou sous forme de nodules.

**Hexachlorobenzène** : Fongicide organochloré que l'on peut rencontrer sous forme de résidus dans les produits laitiers.

**I<sup>131</sup>** : Radio-isotope de période 8,06 jours, émetteur  $\beta$ - et  $\gamma$  de 365 keV qui est utilisé à des fins diagnostiques et thérapeutiques en médecine nucléaire, en radiothérapie et en examens de laboratoire. L'isotope 131 de l'iode radioactif n'est utilisé, vu sa longue période, qu'en imagerie diagnostique de la glande thyroïde. On l'utilise plutôt à des fins thérapeutiques en radiothérapie du cancer de cette glande. On l'utilise aussi comme marqueur de molécules diverses.

**Iatrogénique** : Se dit d'un trouble qui est provoqué par les actes des médecins ou par des traitements médicaux appliqués.

**Levothyroxine sodique** : Forme synthétique de thyroxine.

**Liothyronine sodique** : Préparation d'hormone thyroïdienne utilisée pour traiter l'hypothyroïdie en cas d'urgence.

**Mucopolysaccharides** : Composés formés par la répétition d'une entité composée d'un ose aminé et d'un acide uronique (ou d'un ose).

**Prednisone** : Corticostéroïde utilisé pour diminuer l'inflammation et pour soulager les symptômes dans divers troubles comprenant la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique.

**Sémiologie** : Partie de la médecine qui étudie les symptômes et les signes des maladies.

**Substance humique** : Substance complexe organique polymérisée, amorphe, issue de la décomposition des matières végétales et animales dans les sols et sédiments, qui donne une coloration caractéristique jaune-brun à de nombreuses eaux de surface.

**Thyroïdectomie** : Ablation chirurgicale de la glande thyroïde, qu'elle soit totale ou partielle, mais non systématisée.

**Thiocyanate** : Substance à action antihypertensive formée dans le métabolisme de la nitroprusside de sodium.

**Thyroïdite** : Terme recouvrant les affections inflammatoires (ou d'allure inflammatoire) du corps thyroïde, d'étiologies diverses.

# Unités de conversion

Agents	Unités américaines	Facteur de conversion <sup>a</sup>	Unités internationales
I	µg / dL	0,079	µmol / L
FT <sub>3</sub>	pg / dL	0,0154	pmol / L
T <sub>3</sub>	ng / dL	0,0154	nmol / L
FT <sub>4</sub>	ng / dL	12,87	pmol / L
T <sub>4</sub>	µg / dL	12,87	nmol / L
TSH	µU / mL	1	µIU / L

a : Les unités américaines sont multipliées par le facteur de conversion pour devenir des unités internationales

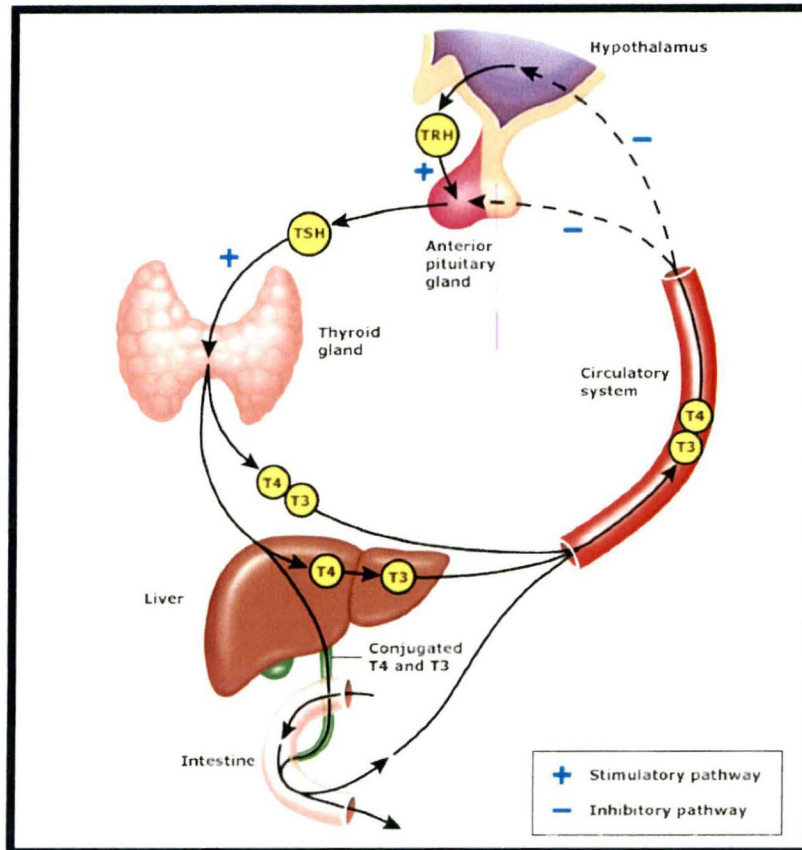
# Chapitre 1 : Introduction

## 1.1 L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme le syndrome clinique résultant de la déficience en hormones produites par la glande thyroïde. Les deux principales hormones thyroïdiennes (HT) sont la triiodothyronine ( $T_3$ ) et la thyroxine ( $T_4$ ). L'iode (I) est une composante structurelle importante de ces dernières (Renner, 2008) qui en contiennent respectivement trois et quatre molécules. La  $T_4$  est l'hormone sécrétée en quantité la plus abondante. Ces deux hormones remplissent les mêmes fonctions mais elles diffèrent par leur rapidité et l'intensité de leur action. La  $T_3$  est environ quatre fois plus puissante que la  $T_4$ . On la retrouve dans le sang en faibles quantités et sa durée d'action est de quatre fois inférieure à celle de la  $T_4$ . La  $T_4$  est transformée en  $T_3$  par actions cellulaires. Approximativement 0,02 % de la  $T_4$  se retrouve sous forme libre dans le sérum, il s'agit de la  $FT_4$  qui est non liée à des protéines de transport.

L'hypothyroïdie se divise en deux grands types, soit l'hypothyroïdie subclinique et l'hypothyroïdie franche. L'hypothyroïdie subclinique se caractérise par une concentration normale de  $T_4$  combinée avec une concentration élevée de thyroïdostimuline ou *thyroid stimulating hormone* (TSH) (Evered *et al.*, 1973) alors que l'hypothyroïdie franche est définie par l'insuffisance de la sécrétion hormonale thyroïdienne. La TSH est sécrétée par l'hypophyse antérieure. Elle est responsable, comme son nom l'indique, de stimuler la thyroïde à produire des HT si ces dernières se retrouvent en trop faible concentration au sein de l'organisme. Cette réaction se produit via un mécanisme de régulation illustré à la figure 1.





**Figure 1 :** Mécanisme de rétroaction de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (UpToDate Inc., 2008).

L'hypothyroïdie est une maladie chronique fréquemment rencontrée dans les pays industrialisés (Wang & Crapo, 1997). Des enquêtes, avec prise de mesures biologiques, ont démontré que la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique dans les régions où l'apport en I est suffisant est de 8 % chez les femmes et de 3 % chez les hommes (Canaris *et al.*, 2000; Parle *et al.*, 1991; Vanderpump & Tunbridge, 2002). La prévalence de l'hypothyroïdie franche varie quant à elle autour de 1 % dans l'ensemble de la population, 5 % chez les adultes et 15 % chez les femmes plus âgées (Sawin *et al.*, 1985; Tunbridge *et al.*, 1977; Tunbridge & Vanderpump 2000; Vanderpump *et al.*, 1995). L'hypothyroïdie est une pathologie qui touche de cinq à huit fois plus les femmes comparativement aux hommes, surtout lorsqu'elles ont une petite taille à la naissance et durant l'enfance (Kajantie *et al.*, 2006). La thyroïdite auto-immune représente la première cause d'hypothyroïdie, suivie par l'ensemble des causes d'origine iatrogénique, en particulier à la suite d'un traitement pour une

hyperthyroïdie ou un cancer (thyroïdectomie, prise d'I<sup>131</sup> ou d'antithyroïdiens de synthèse) (Greenspan, 2004).

Les signes et symptômes de l'hypothyroïdie sont habituellement d'ordre général et peu spécifiques tel que présentés au Tableau 1.

**Tableau 1 : Signes et symptômes de l'hypothyroïdie.**

Mécanismes	Symptômes	Signes
Ralentissement du métabolisme	Fatigue et faiblesse Intolérance au froid Dyspnée d'effort Gain de poids Dysfonctionnement cognitif Retard mental (enfant) Constipation Problème de croissance	Mouvements et débit de la parole lents Délai du relâchement des réflexes tendineux Bradycardie Hypercaroténémie
Accumulation de mucopolysaccharides	Peau sèche Enrouement de la voix Œdème	Peau rugueuse Myxœdème et perte des sourcils Œdème périorbitaire Élargissement de la langue
Autres	Cheveux cassants Myalgie et paresthésie Dépression Ménorragie Arthralgie Retard de la puberté	Hypertension diastolique Épanchement pleural et péricardique Ascite Galactorrhée

Ainsi, la sémiologie de cette maladie endocrinienne est, règle générale, subtile et d'une nature insidieuse, du moins au début. En ce sens, l'hypothyroïdie peut se manifester par divers stigmates (Woeber, 2000). Certains signes, tel le myxœdème franc ou le ralentissement de la phase de relaxation des réflexes ostéo-tendineux, sont plus spécifiques, mais pas toujours présents (Greenspan, 2004). Même lorsqu'elle est légère et qualifiée de subclinique, l'hypothyroïdie est associée à une élévation en partie réversible du cholestérol LDL (Canaris *et al.*, 2000; Danese *et al.*, 2000). Cela pourrait entraîner des répercussions cliniques importantes, tel que suggéré par des études qui ont permis d'observer un lien avec les maladies cardiovasculaires (Hak *et al.*, 2000; Imaizumi *et al.*, 2004; Walsh *et al.*, 2005). L'hypothyroïdie est donc une source de morbidité non négligeable tant sur une base individuelle que populationnelle.

La prise en charge de cette affection chronique consiste en une prise à vie d'HT de remplacement (telle la levothyroxine sodique) ainsi qu'un suivi annuel. En

effet, même si la maladie est stabilisée, un ajustement de la thérapie peut être nécessaire à la suite de diverses situations (notamment la grossesse ou le vieillissement, en particulier chez un patient souffrant de maladie coronarienne) ou tout simplement par manque d'observance thérapeutique (Greenspan, 2004). Quoique l'hypothyroïdie franche est traitée d'emblée, il existe encore une controverse quant à la nécessité de traiter l'hypothyroïdie subclinique (Chu & Crapo, 2001; McDermott & Ridgway, 2001). Selon le classement établi par la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ), la levothyroxine sodique (Synthroid®) était le deuxième médicament le plus prescrit par les médecins québécois en 2003 après l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) (Anonyme, 2004).

## 1.2 Travaux antérieurs

Une étude descriptive (Gagnon *et al.*, 2006) a permis d'estimer la prévalence ainsi que l'incidence régionale et locale (standardisées pour l'âge) de l'hypothyroïdie à partir des données détenues par la RAMQ concernant la consommation d'HT chez les personnes assurées par le Régime public d'assurance médicaments du Québec. Gagnon et ses collaborateurs (2006) ont rapporté une prévalence d'utilisateurs d'HT de 10,8 % chez les femmes et de 2,9 % chez les hommes de cette population. Par rapport au Québec en entier, entre 1998 et 2001, l'incidence était supérieure à la moyenne dans les régions du Bas Saint-Laurent, du Saguenay-Lac-Saint-Jean, de la Mauricie et Centre-du-Québec, de la Côte-Nord, de Chaudière-Appalaches et de Lanaudière chez les hommes et les femmes, ainsi qu'exclusivement chez les femmes pour l'Outaouais, Laval et la Montérégie. Des taux d'incidence allant jusqu'à 2,4 fois les taux attendus ont été observés avec des regroupements de CLSC en excès d'incidence dans les régions de Chaudière-Appalaches et du Bas Saint-Laurent (se rapporter à l'annexe 1 pour les cartes géographiques de cette étude).

De tels excès géographiques pourraient tout simplement être le reflet d'une variation dans les pratiques médicales. Un questionnaire composé de vignettes cliniques a donc été posté à 630 médecins omnipraticiens sélectionnés de façon aléatoire dans trois régions du Québec : Chaudière-Appalaches (région en sur-incidence), l'Estrie (région avec taux d'incidence semblable au reste du Québec) et les Laurentides (région en sous-incidence). Le questionnaire visait à mesurer la prise en charge par les omnipraticiens des cas d'hypothyroïdie subclinique ou franche décrits dans les vignettes (Gagnon *et al.*, 2008). Selon les résultats de ce sondage, l'approche des omnipraticiens ne varie pas selon leur région de pratique. De plus, aucune variation dans les réponses n'a été observée en fonction des principaux facteurs pouvant influencer la pratique médicale (université de formation médicale, nombre d'années de pratique et participation à des activités de formation continue). Ainsi, bien que le faible taux de réponse obtenu lors de cette enquête (24 %) empêche toute conclusion définitive, d'autres hypothèses doivent être émises pour expliquer les variations géographiques.

Sachant que ce sont les formes auto-immunes qui représentent les principales causes d'hypothyroïdie dans les régions où les apports en I sont suffisants (Greenspan, 2004; Vanderpump & Turnbridge, 2000), une plus grande susceptibilité génétique se présente nécessairement comme une explication possible de cette problématique. On reconnaît cependant que même chez les individus génétiquement prédisposés, l'exposition à des facteurs extrinsèques joue un rôle étiologique (Brix & Hegedus, 2000; Prummel *et al.*, 2004). À l'échelle mondiale, une déficience iodée serait le premier facteur à suspecter devant une situation pareille car le mieux reconnu pour causer des goitres et l'hypothyroïdie endémiques (DeLange, 1996). Toutefois, la présence de ces conditions dans plusieurs régions du globe ne présentant pas de déficience en I (Beierwaltes, 1987; Gaitan, 1986; Vought *et al.*, 1967) suggère que des facteurs environnementaux pourraient également influencer de façon significative l'homéostasie thyroïdienne. En effet, un grand nombre de

produits chimiques, fréquemment retrouvés dans l'environnement et dans des échantillons de tissus humains ou d'animaux sauvages, peuvent interférer avec le bon fonctionnement de la glande thyroïde et, peut-être, avec l'action des HT (Zoeller *et al.*, 2002). Il y a cependant beaucoup de controverse au sujet de leurs impacts cliniques potentiels (Brucker-Davis, 1998) et le rôle joué par les facteurs environnementaux sur la répartition des taux d'incidence d'hypothyroïdie reste à évaluer. Étant donné que la consommation de produits marins représente la principale source d'exposition à la plupart de ces facteurs environnementaux, et vu la toxicité notoire de la fumée de tabac, ce mémoire vise donc à explorer l'impact potentiel de la grande consommation de poissons, de la grande consommation de fruits de mer ainsi que le tabagisme sur la très grande disparité géographique de l'incidence régionale et locale de l'hypothyroïdie au Québec.

## Chapitre 2 : Recension des écrits

Une recension des écrits a été effectuée en 2008 et mise à jour en 2010 avec le moteur de recherche *pubmed* sur les effets d'une exposition à l'I, aux BPC ainsi qu'aux composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette sur la thyroïde. Pour l'I, les mots clé utilisés étaient : *iodine, intake, thyroid* et *human*. Pour les BPC, les mots clé étaient : *PCB, exposure, thyroid* et *human*. Alors que pour les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette, les mots clé utilisés étaient : *smoke, thyroid* et *human*. La littérature étant très abondante sur le sujet, les articles les plus pertinents avec l'orientation de ce projet de recherche ont été sélectionnés.

### 2.1 Iode (I)

Les principales sources alimentaires d'I sont les algues marines (4 500 µg / kg) (Konno *et al.*, 1994; Nishiyama *et al.*, 2004), les fruits de mer (300-1 300 µg / kg) (Julshamn *et al.*, 2001; Sioen *et al.*, 2007; Sioen *et al.*, 2008), les poissons d'eau salée (160 – 3 180 µg / kg) (Dahl *et al.*, 2006; Laurberg *et al.*, 1998) et le sel iodé (45 µg / kg) (Dasgupta *et al.*, 2008). À titre d'exemple, les femmes japonaises consomment en moyenne entre 500 – 1 500 µg d'I quotidiennement (Katamine *et al.*, 1986; Suzuki *et al.*, 1965) via leur consommation d'algues marines (Konno *et al.*, 1993). La relation entre les apports en I et l'hypothyroïdie décrit une forme en «U» de part et d'autre de l'apport quotidien recommandé équivalent à une excrétion urinaire de 150 µg / 24 heures (Laurberg *et al.*, 2001; National Research Council, 1980; Teng *et al.*, 2006). D'une part, une carence sévère en I (excrétion urinaire < 25 µg / 24 heures) entraîne des anomalies du développement du cerveau et une situation de goitre avec hypothyroïdie endémique, le crétinisme. C'est d'ailleurs pour éviter ces carences que l'article B.17.003 de l'Agence canadienne d'inspection des aliments s'assure que le sel d'usage domestique contienne 0,01 %

d'iodure de potassium. D'autre part, une prévalence accrue d'hypothyroïdie a été associée à des apports trop importants en I. Ceci est secondaire à une anomalie de l'autorégulation thyroïdienne qui provoque un blocage inapproprié de synthèse et de sécrétion hormonale (Greenspan, 2004). Effectivement, le facteur clé dans la protection de l'organisme contre les variations de l'apport alimentaire en I est l'autorégulation par les cellules folliculaires de la thyroïde. Une soudaine exposition à un excès d'I sérique inhibe l'organification de l'I, ce qui a pour conséquence de diminuer la biosynthèse hormonale. Ce phénomène se nomme l'effet Wolff-Chaikoff (Wolff & Chaikoff, 1948). Cette légère réduction de la concentration sérique en  $T_3$  et  $T_4$  entraîne une augmentation transitoire de la concentration sérique en TSH afin de stimuler à nouveau la synthèse et la sécrétion hormonale (Markou *et al.*, 2003; Saberi & Utiger, 1975; Vagenakis & Braverman, 1975). Par contre, ce phénomène de rétro-régulation n'est pas observé chez les personnes âgées (Ordene *et al.*, 1983). La thyroïde avec trouble autoimmunitaire serait également plus sensible à l'effet d'inhibition de l'I (Braverman *et al.*, 1971). En conséquence, il serait impossible de mettre fin à l'effet Wolff-Chaikoff chez les sujets avec une glande thyroïde anormale et ces derniers pourraient développer l'hypothyroïdie. Il y a donc un consensus sur l'importance d'éviter une carence en I, mais beaucoup de doutes persistent sur l'enrichissement optimal alimentaire (Laurberg, 1994).

Le tableau 2 présente les études s'étant intéressées à l'effet de l'I sur les fonctions thyroïdiennes, à commencer par les concentrations de TSH. Une étude japonaise porte sur la relation entre une exposition excessive à l'I via la nourriture consommée en période périnatale et l'état thyroïdien des nouveau-nés (Nishiyama *et al.*, 2004). Les auteurs y observent des concentrations de TSH statistiquement plus élevées chez les nouveau-nés les plus exposés. Une seconde étude japonaise porte sur l'exposition à l'I chez une population de cinq villes côtières (Konno *et al.*, 1994). Dans le même sens que Nishiyama et ses collaborateurs (2004), Konno et ses collaborateurs (1994) observent une corrélation significative entre une concentration

urinaire moyenne en I (CUMI) élevée et une concentration de TSH élevée. Un surplus d'I est également significativement associé à un volume thyroïdien anormalement élevé chez les enfants Chinois (Zhao *et al.*, 2000). On l'associe également à une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie subclinique (Andersen *et al.*, 2009; Laurberg *et al.*, 1998) et franche (Andersen *et al.*, 2009) chez les personnes âgées. Pour l'hypothyroïdie subclinique, Szabolcs et ses collaborateurs (1997), Chong et ses collaborateurs (2005) et Gao et ses collaborateurs (2004) observent même une relation dose-réponse. Une relation dose-réponse est également observée pour l'hypothyroïdie franche (Chong *et al.*, 2004; Szabolcs *et al.*, 1997). À la suite des observations, Chong et ses collaborateurs (2004, 2005) suggèrent un meilleur contrôle de la supplémentation en I pour la Chine afin de s'assurer que la CUMI se retrouve dans une marge de variation sécuritaire. Ce n'est actuellement pas le cas pour l'ensemble du territoire chinois où l'on retrouve parfois de fortes concentrations d'I dans l'eau de consommation issue des puits. De plus, l'ensemble des résultats sont confirmés par deux études de cohortes qui vont dans le même sens (Pedersen *et al.*, 2007; Teng *et al.*, 2006). Teng et ses collaborateurs (2006) observent que l'exposition à l'I est liée à la survenue de l'hypothyroïdie subclinique. Pedersen et ses collaborateurs (2007) associent une faible augmentation de l'exposition à l'I à la survenue de l'hypothyroïdie franche. Cette augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie s'observe toutefois seulement dans la région où la déficience en I était plus marquée avant la mise en place d'un programme d'iodisation.



**Tableau 2 : Résumé des études portant sur la relation entre l'exposition à l'I et l'hypothyroïdie.**

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure de l'exposition à l'I	Indicateurs d'hypothyroïdie	Résultats <sup>b</sup>
Nishiyama <i>et al.</i> , 2004	T	Kumamoto, Japon Nouveau-nés trois groupes selon la concentration sanguine d'I (mères sans problèmes thyroïdiens) Groupe A: consommation d'I / jour des mères = 2 300 - 3 200 µg Groupe B: consommation d'I / jour des mères = 820 - 1 400 µg Groupe témoin: consommation d'I / jour des mères < 500 µg	37 Groupe A : 5 Groupe B : 10 Groupe témoin : 22	Groupe d'appartenance	TSH (µIU / mL)	Différence significative  TSH (µIU / mL) A (38,7 ± 13,6) B (19,4 ± 3,5)** vs A Témoin (2,9 ± 0,9)** vs A
Konno <i>et al.</i> , 1994	T	Hokkaido, Japon Population de cinq régions côtières, Sujets avec troubles thyroïdiens exclus	1 061	CUMI élevée (≥ 949 µg / dL)	Hypothyroïdie subclinique TSH > 5.0 µU / mL	Corrélation positive CUMI-TSH (r = 0,2126)*** CUMI élevée-hypothyroïdie subclinique (r = 0,760)*
Zhao <i>et al.</i> , 2000	Éco	Chine <sup>b</sup> Province de Jiangsu	12 villages ( 2471 enfants)	5 groupes selon la concentration moyenne d'I dans les puits: < 300 µg / L 300 - 499 500 - 699 700 - 899 ≥ 900	Prévalence de volume de la thyroïde anormal (mesuré par ultrason)  Prévalence de goitre (mesuré par palpation)	Corrélation positive Concentration d'I - prévalence de goitre (r = 0,91)*** Concentration d'I - prévalence de volume de thyroïde anormale (r = 0,95)***
Andersen <i>et al.</i> , 2009  analyse de données de 1998	T	Danemark <sup>c</sup> : Rander, région avec une légère déficience en I (CUMI : 5,5 µg / dL) et Skagen, région avec apport adéquat en I (CUMI:16µg/dL) Personnes âgées entre 75 - 80 ans	430 Randers : 212 Skagen : 218  Échantillon aléatoire via le registre central de personne	Ville d'appartenance	Hypothyroïdie subclinique et franche FT <sub>3</sub> =233,8-448,1pg/dL FT <sub>4</sub> = 0,76-1,59 ng/dL TSH > 3,6 µU / L	Hypothyroïdie subclinique et franche OR <sup>d</sup> = 0,4 (0,2 – 0,9) ville de Randers vs Skagen

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure de l'exposition à l'I	Indicateurs d'hypothyroïdie	Résultats <sup>b</sup>
Laurberg <i>et al.</i> , 1998	T	Randers (Danemark <sup>c</sup> ), région avec une légère déficience en I (CUMI : 3,8 µg / dL) et Reykjavik (Islande), région avec un apport adéquat en I (CUMI : 15 µg / dL)	523 Randers : 423 Reykjavik : 100	Ville d'appartenance	Hypothyroïdie subclinique T <sub>4</sub> = 4,7 - 10,9 µg / dL TSH > 4,0 µU / L	Prévalence de l'hypothyroïdie subclinique quatre fois plus élevée à Reykjavik**
		Personnes âgées avec une génétique, un statut socioéconomique et accès aux services de soins de santé similaires	Échantillon aléatoire via le registre central de personne			
Szabolcs <i>et al.</i> , 1997	T	Hongrie et Slovaquie Résidents en maison de soins infirmiers (> 60 ans), non alités, autonomes et ne souffrant pas de maladies chroniques	346	Région d'appartenance	Hypothyroïdie subclinique TSH > 3,5 µU / L FT <sub>4</sub> = 1,01 - 2,10 ng/dL	Prévalence d'hypothyroïdie subclinique groupe A : 4,2 % groupe B : 10,4 % groupe C : 23,9 %***
		trois groupes originaires et vivant dans la même région (soins similaires pour tous)	Groupe A: 119 Groupe B: 135 Groupe C: 92			
		Groupe A : Budapest et Cegléd (72 µg I urinaire / g créatinine (déficience en I))	Sujets non préalablement évalués pour le statut de la thyroïde		Hypothyroïdie franche TSH > 3,5 µU / L FT <sub>4</sub> < 1,01 ng / dL	Prévalence d'hypothyroïdie franche groupe A : 0,8 % groupe B : 1,5 % groupe C : 7,6 %**
		Groupe B: Bratislava où le sel y est iodé depuis 1950 (100 µg I urinaire / g créatinine)				
		Groupe C: Turkeve et Kisújszállás (513 µg I urinaire / g créatinine)				

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure de l'exposition à l'I	Indicateurs d'hypothyroïdie	Résultats <sup>b</sup>
Chong <i>et al.</i> , 2005	T	Chine (province de Liaoning) <sup>c</sup> trois régions rurales sujets (> 14 ans) habitent dans cette région ≥ 5 ans	3 761	Région d'appartenance	Hypothyroïdie subclinique TSH > 4,8 µU / mL FT <sub>4</sub> = 0,80-1,90 ng / dL	Hypothyroïdie subclinique OR <sup>f</sup> = 3,172*** région apports plus qu'adéquats vs légère déficience OR <sup>f</sup> = 6,391**** région apports excessifs vs légère déficience
Chong <i>et al.</i> , 2004		Région en légère déficience en I ((Panshan, CUMI = 5 - 9,9 µg / dL)	Légère déficience: 1 103			
		Région avec apports en I plus qu'adéquats (Zhangwu, CUMI = 20 - 29,9 µg / dL)	Apports plus qu'adéquats: 1 584			Hypothyroïdie franche OR <sup>d</sup> = 3,696* région apports plus qu'adéquats vs légère déficience OR <sup>d</sup> = 9,213* région apports excessifs vs légère déficience
		Région avec apports en I excessifs (Huanghua, CUMI > 30 µg / dL)	Apports excessifs: 1 074			
Gao <i>et al.</i> , 2004	T	Chine <sup>e</sup> Enfants sans problèmes mentaux d'âge scolaire nés dans une des trois régions rurales (statut économique, niveau d'éducation et culture semblables)	338	Région d'appartenance	Hypothyroïdie subclinique TSH > 4,8 µU / mL	Hypothyroïdie subclinique OR = 3,37*** région apports plus qu'adéquats vs légère déficience
		Région avec faibles apports en I (Panshan, CUMI = 9,9 µg / dL)	Faibles apports en I: 116			
		Région avec apports en I plus que modérés (Zhangwu, CUMI = 33,8 µg / dL)	Apports en I plus que modérés: 110			OR = 4,76*** région apports excessifs vs légère déficience
		Région avec apports en I excessifs (Huanghua, CUMI = 63,1 µg / dL)	Apports en I excessifs: 112			Hypothyroïdie franche ORs non significatifs

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure de l'exposition à l'I	Indicateurs d'hypothyroïdie	Résultats <sup>b</sup>
Teng <i>et al.</i> , 2006	C 5 ans 1999 - 2004	Chine <sup>e</sup> , sujets > 13 ans et habitant dans leur communauté depuis ≥ dix ans	3 018	Région d'appartenance	Hypothyroïdie subclinique TSH > 4,8 µU / mL FT <sub>4</sub> = 0,8 - 24,5 ng / dL	Hypothyroïdie subclinique
		Trois régions distinctes: Région avec faible déficience en I (Panshan, CUMI = 8,4 µg / dL)	Région à faible déficience : 884			OR = 10,7 (1,4 - 79,7) région apports plus qu'adéquats vs faible déficience
		Région avec apports en I plus qu'adéquats (Zhangwu, CUMI = 24,3 µg / dL)	Région aux apports plus qu'adéquats : 1 270			OR = 9,1 (1,2 - 69,7) région apports excessifs vs faible déficience
		Région avec apports en I excessifs (Huanghua, CUMI = 651 µg / dL) Exclusion des femmes enceintes ou utilisant un contraceptif oral	Région où les apports sont excessifs : 864			Hypothyroïdie franche ORs non significatifs
Pedersen <i>et al.</i> , 2007	C 7 ans 1998 - 2005	Danemark <sup>c</sup> Les jeunes et les adultes (≠ personnes âgées) de deux régions dans lesquelles on implante un programme d'iodisation:	535 831	Avant vs. après le programme d'iodisation	Hypothyroïdie franche TSH > 5,0 µU / mL T <sub>4</sub> < 4,66 µg / dL selon un registre central	Hypothyroïdie franche
		Aalborg, une région initialement en déficience modérée en I (CUMI passée de 4,5 µg / dL à 8,6 µg / dL)	Aalborg: 310 124			Aalborg : RR = 1,35 (IC 95 % : 1,11 – 1,66) pour la période 2004 – 2005 vs 1998
		Copenhague, une région initialement en faible déficience (CUMI passé de 6,1 µg / dL à 9,9 µg / dL )	Copenhague: 225 707			Copenhague : RR non significatifs

a : Éco = écologique, T = transversale, C = cohorte

b : Seuls les résultats significatifs sont rapportés

c : L'iodisation est apparue au Danemark en 1996

d : Odds ratio calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique standardisé pour l'âge, le sexe, la consommation d'alcool ainsi que le statut tabagique

e : L'iodisation est apparue en Chine en 1996

f : Odds ratio calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique standardisé pour l'âge et le sexe

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*\*\*  $p < 0,0001$

Laurberg et ses collaborateurs (1998) observent chez les personnes âgées une prévalence de l'hypothyroïdie subclinique quatre fois plus élevée à Reykjavik (où la CUMI indique une légère déficience en I) que dans la ville de Randers pour laquelle la CUMI des sujets à l'étude était normale. Bien que largement supérieures aux valeurs de Randers (Danemark) (CUMI = 3,8 µg / dL), les valeurs rapportées dans l'étude de Laurberg et ses collaborateurs (1998) pour Reykjavik (Islande) sont plus faibles (15 µg / dL) que ce qui est traditionnellement observé en Islande soit jusqu'à 30 - 35 µg / dL (Sigurdsson & Franzson, 1988). Cet abaissement des valeurs pour Reykjavik peut s'expliquer par des changements dans les habitudes alimentaires au cours des dernières années. Une source majeure d'exposition à l'I à Reykjavik pourrait provenir de la consommation des produits laitiers puisque le bétail y est nourri de poissons (un échantillon de lait mesuré dans le cadre de cette étude contenait des teneurs en I de 27 µg / dL alors que l'eau du robinet en contenait 0,1 µg / dL). Une autre explication peut être que les apports élevés d'I à Reykjavik peuvent à eux seuls, déclencher des troubles autoimmuns de la thyroïde chez les individus qui sont génétiquement prédisposés. Ceci suggère qu'une faible déficience en I agisse comme un facteur protecteur contre les maladies auto-immunes de la thyroïde alors qu'une exposition plus élevée cause de l'hypothyroïdie subclinique chez ces populations (Andersen *et al.*, 2009). Ces résultats concordent avec les observations rapportées par d'autres auteurs chez la population en général (Chong *et al.*, 2005; Laurberg *et al.*, 1998).

D'autres auteurs n'observent toutefois pas une telle interaction avec l'immunité. Effectivement, dans l'étude de Szabolcs et ses collaborateurs (1997), tous les cas d'hypothyroïdie franche répertoriés à l'exception d'un seul n'avaient pas de prédisposition génétique (absence d'anticorps antithyroïdiens (AAT)) et seulement trois cas d'hypothyroïdie subclinique sur 22 de la région avec la plus forte exposition à l'I étaient dus à une prédisposition génétique (présence d'AAT). Szabolcs et ses collaborateurs (1997) en concluent que la prédisposition génétique pour

l'hypothyroïdie chez les personnes âgées n'est pas en interaction avec l'exposition à l'I puisque la majorité des cas d'hypothyroïdies subcliniques dans la région fortement exposée à l'I n'étaient pas de type auto-immun ( $19 / 22 = 86,6 \%$ ). Gao et ses collaborateurs (2004) spécifient également que pour la région en excès d'I, la majorité des cas d'hypothyroïdie subclinique ne sont pas de sources auto-immunes puisqu'il y a seulement un cas de présence d'AAT répertorié parmi les 44 cas d'hypothyroïdie subclinique (2,3 %) dans l'ensemble des régions. Konno et ses collaborateurs (1994) ont également observé que la prévalence d'hypothyroïdie subclinique dans une population en absence d'AAT était 5,2 fois plus élevée chez les sujets possédant une CUMI  $\geq 949 \mu\text{g} / \text{dL}$  ( $p < 0,001$ ) en comparaison aux sujets ayant une CUMI  $< 949 \mu\text{g} / \text{dL}$ .

Contrairement à ce qu'ils ont observé pour l'hypothyroïdie subclinique, Teng et ses collaborateurs (2006) ne rapportent aucune différence significative (test du  $\chi^2$ ,  $\alpha = 0,05$ ) dans l'incidence de l'hypothyroïdie franche parmi les trois cohortes (pourcentage de cas dans l'ordre croissant d'exposition : 0,2 %, 0,5 % et 0,3 %). Ceci peut être dû à la courte période de l'étude (cinq ans) comparativement à la longue période de latence qui peut s'étendre sur plusieurs années (Martino & Pinchera, 2005) avant de développer l'hypothyroïdie franche ainsi que l'âge moyen des sujets en début de cohorte (région à faible déficience:  $36 \pm 13$  ans, région aux apports plus qu'adéquats:  $39 \pm 13$  ans, région où les apports sont excessifs:  $37 \pm 13$  ans).

L'ensemble des études présentées arrivent toutes aux mêmes conclusions et ce, peu importe le devis ou la population étudiée : de faibles changements dans l'apport en I a des effets majeurs sur les problèmes thyroïdiens (Laurberg *et al.*, 2006).

## 2.2 Perturbateurs endocriniens

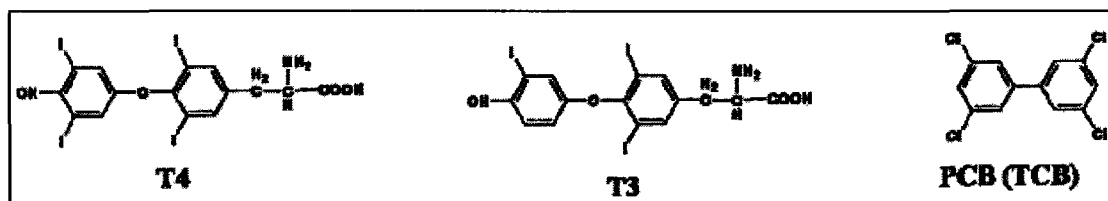
Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine industrielle ou non qui se retrouvent dans l'environnement. Ils sont à l'origine de

plusieurs dérèglements hormonaux qui s'expliquent notamment par le fait que leurs structures ressemblent fortement à celle des hormones animales ou humaines et peuvent ainsi interagir avec les cycles hormonaux, dont le cycle d'autorégulation hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. On dénombre une soixantaine de perturbateurs endocriniens tels que les métaux lourds, certains plastiques et les dioxines. Ils représentent un risque même en faibles concentrations puisqu'ils sont difficiles à métaboliser tout en provoquant une bioaccumulation dans les organismes.

### 2.2.1 Biphényles polychlorés (BPC)

Les BPC constituent une famille de 209 composés chimiques (Boas *et al.*, 2006) de structures similaires également appelés congénères (Brucker-Davis, 1998). Ces substances sont formées d'un noyau biphényle ( $C_{12}H_{10}$ ) sur lequel un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont substitués par un atome de chlore (Carrier *et al.*, 2007). Les différents congénères peuvent ainsi comprendre de un à dix atomes de chlore (Carrier *et al.*, 2007). Ils sont chimiquement très stables, non réactifs et pourvus d'une grande résistivité électrique. C'est pourquoi ils ont été utilisés à des fins industrielles à partir des années trente et en grande quantité après la deuxième guerre mondiale (Hsu *et al.*, 2005). Ces produits, très persistants dans l'environnement (Safe, 1994), sont liposolubles, résistent à la biodégradation et sont donc difficiles à éliminer (Hsu *et al.*, 2005). Il se produit alors une bioamplification de leurs concentrations dans les tissus adipeux des organismes aquatiques et terrestres de la chaîne alimentaire (Hsu *et al.*, 2005; Santé Canada, 1997). On leur attribue une gamme complète d'effets toxiques chez les mammifères (DeRosa *et al.*, 1998). Ils sont parmi les produits chimiques dont les effets perturbateurs sur la thyroïde ont été les plus étudiés (Brucker-Davis, 1998). En effet, de par leurs structures moléculaires et mécanismes d'actions semblables aux HT, tel qu'illustré à la figure 2, plus particulièrement à la  $T_4$  (Boas *et al.*, 2006; Lans *et al.*, 1993), certains BPC sont

susceptibles de modifier le fonctionnement de la thyroïde (Brucker-Davis, 1998) ainsi que plusieurs fonctions du système endocrinien (Hagmar, 2003).



**Figure 2** : Comparaison des molécules de thyroxine (T<sub>4</sub>) et de triiodothyronine (T<sub>3</sub>) avec une molécule de biphényle polychloré (BPC) (tiré d'une présentation : Répartition spatio-temporelle de l'hypothyroïdie au Québec (Gagnon *et al.* 2006).

Les BPC déplaceraient la T<sub>4</sub> de sa protéine de transport (Lans *et al.*, 1993), augmenteraient l'élimination des HT par le foie et perturberaient également le métabolisme intracellulaire (Langer *et al.*, 1998). L'usage des BPC est actuellement restreint dans plusieurs pays (Hsu *et al.*, 2005) si bien que leur production est interdite au Canada depuis 1977 (Environnement Canada, 1995). Chez l'humain, les BPC demeurent détectables chez tous les individus des pays industrialisés (Kutz *et al.*, 1991). On les retrouve plus particulièrement dans le lait (Dewailly *et al.*, 1991) et les tissus adipeux (Boas *et al.*, 2006). Leurs demi-vies dans l'organisme sont estimées entre six et dix ans (Matsuura *et al.*, 2001). Les principales sources d'exposition sont via la consommation de produits laitiers, de viande et de poissons (Huwe & Larsen, 2005; Matsuura *et al.*, 2001; O'Keefe *et al.*, 2006; Weiss *et al.*, 2005).

Chez la population Mohawk d'Akwesasne, située à proximité d'un site contaminé, la consommation de poissons locaux augmente la concentration de BPC dans le lait des mères de poupons (Fitzgerald *et al.*, 1998) ainsi que dans le plasma des hommes (Fitzgerald *et al.*, 1999) et des femmes (incluant les nouvelles mamans) (Fitzgerald *et al.*, 2004). La consommation locale de poissons et de gibiers représente une source importante d'exposition aux BPC pour cette communauté (Skinner, 1992) si bien que des avis ont été émis afin de cesser la consommation de poissons locaux dans les années 80 (Fitzgerald *et al.*, 1995; Fitzgerald *et al.*, 1998). Une population allochtone qui consomme des poissons pêchés dans le Fleuve Saint-



Laurent à la hauteur de la région de Montréal a également une concentration plasmatique de BPC élevée (Kosatsky *et al.*, 1999a; Kosatsky *et al.*, 1999b; Nadon *et al.*, 2002). Il en est de même pour les consommateurs de prises des Grands Lacs (Anderson *et al.*, 1998; Cole *et al.*, 2002; Falk *et al.*, 1999; Hanrahan *et al.*, 1999; Johnson *et al.*, 1999; Kearney *et al.*, 1999; Turyk *et al.*, 2006), leur concentration plasmatique de BPC étant parfois jusqu'à 30 fois plus élevée comparativement à ceux qui ne consomment pas de poissons (Humphrey, 1987). Les femmes enceintes qui consomment des poissons originaires des Grands Lacs transmettent une concentration plus élevée de BPC au fœtus via le cordon ombilical (Stewart *et al.*, 1999) ou au bébé via le lait maternel (Kostyniak *et al.*, 1999). Le tableau 3 présente plusieurs informations sur les études s'étant intéressées à l'effet des BPC sur les HT.

**Tableau 3 : Résumé des études qui ont porté sur la relation entre l'exposition aux BPC et les HT.**

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Abdelouahab <i>et al.</i> , 2008	T	Québec Pêcheurs sportifs du Lac St-Pierre et trois lacs d'Abitibi-Témiscamingue ≥ 18 ans Consommateurs de prises locales ≠ HT synthétiques	211 Hommes : 124 Femmes : 87  Associations de pêcheurs régionales	ng / L <sup>c</sup>  BPC 31-28, 52, 74, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 149, 153, 156, 170, 180, 183 et 187  Arochlor 1260 <sup>d</sup>  Σ 16 BPC	T <sub>3</sub> (ng / mL) T <sub>4</sub> (ng / mL) TSH (μU / L)	Âge Statut tabagique (oui / non) Concentration sanguine de Sélénium Concentrations lipidiques Exposition aux pesticides Utilisation corticostéroïde Exposition aux métaux Consommation d'alcool Traitement hormonal (femmes)	Hommes Association négative T <sub>4</sub> – BPC 138 (β = -2,32)* T <sub>4</sub> - Σ16 BPC (β = -0,11)* Association positive TSH – BPC 138 (β = 0,05)* TSH – BPC 180 (β = 0,43)* TSH – Σ 16 BPC (β = 0,30)*** Femmes Association négative T <sub>3</sub> – BPC 138 (β = -0,03)* T <sub>3</sub> – BPC 153 (β = -0,30)* T <sub>3</sub> – Arochlor 1260 (β = -0,14)* T <sub>3</sub> - Σ 16 BPC (β = -0,11)*
Langer <i>et al.</i> , 2007	T	Slovaquie Est du pays À proximité d'une usine (BPC) ou dans une région avoisinante	2 045  1 008 : à proximité  1 037 : région avoisinante	Consommation de prises locales mesurée sur une échelle de 1 (aucune) à 5 (> un repas / semaine)  Groupe 5 = grands consommateurs	Concentration sanguine FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH Volume thyroïde AAT (+ ≥ 37 IU / mL)	Aucun	À proximité: Associations toutes non significatives  Région avoisinante : Si grands consommateurs Volume thyroïde ↑** Fréquence d'AAT ↑**
Bloom <i>et al.</i> , 2009  analyse de données de 1995-1997	T	États-Unis Pêcheurs de l'État de New-York	38 Hommes : 32 Femmes : 6  Sous-échantillon d'une étude de cohorte (Bloom <i>et al.</i> 2005)	ng / mL BPC 4+10, 19, 28, 31, 33, 48, 49, 52, 66+95, 70, 77+110, 94, 99, 101, 105, 118, 126, 128, 136, 138, 153, 169, 170, 171+156, 180, 183, 187 Σ 27 BPC Σ 77 BPC Dichlorodiphényltrichloréthane (DDE) Hexachlorobenzène (HCB)	Concentration sanguine  FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (μU / mL)	Âge IMC Statut tabagique (oui / non) Sexe Médication qui pourrait affecter la thyroïde Concentrations lipidiques (mg / dL)	Corrélation positive FT <sub>4</sub> – BPC 153 (r = 0,33)* FT <sub>4</sub> – BPC 170 (r = 0,38)* FT <sub>4</sub> – BPC 171+156 (r = 0,36)* FT <sub>4</sub> – BPC 180 (r = 0,35)*  Association positive <sup>e</sup> FT <sub>4</sub> – BPC 170 (β = 1,55)*

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Bloom <i>et al.</i> , 2003  analyse de données de 1994	T	États-Unis Pêcheurs de l'État de New-York 19 – 40 ans Consommation minimale mensuelle $\geq 1$ de leurs prises des Grands Lacs $\neq$ HT synthétiques	66 hommes  Registre des permis de pêche	ng / L  BPC 19, 28, 47, 99, 118, 153, 169, 180, 183 et 187	T <sub>4</sub> (ug / dL)	Heure du prélèvement Concentrations lipidiques HDL LDL Âge IMC Nombre de cigarettes / jour	Associations toutes non significatives
Persky <i>et al.</i> , 2001  analyse de données de 1993	T	États-Unis Consommateurs de poissons des Grands Lacs : • capitaines (bateau de transport) et leur femme si $\geq 1$ enfant depuis 1970 et $\leq 40$ ans • pêcheurs à la ligne du Wisconsin Groupe de comparaison ayant < 6 repas de poissons / an des Grands Lacs depuis 1973 Exclusions : problème thyroïdien, diabète, problème endocrinien, prednisone, contraception ou traitement hormonal	230 Hommes : 179 (151 cons, 28 non-cons) Femmes : 51 (42 cons, 9 non-cons)  Capitaines: via un registre de permis  Pêcheurs: via un registre de permis de pêche  Groupe de comparaison: de façon aléatoire	ng / L x Facteur d'équivalence toxique  $\Sigma$ 89 BPC	T <sub>3</sub> (ng / dL) T <sub>4</sub> (ug / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (μU / mL)	Sexe Âge IMC Hypolipidémiant Antihypertenseur Anti-inflammatoire ( $\neq$ stéroïdien) Consommation d'alcool Tabac (oui / non) Traitement hormonal (femmes) Depuis 1970 : # naissances # semaines d'allaitement # d'enfants allaités	Hommes Corrélation négative T <sub>4</sub> - $\Sigma$ 89 BPC (r = -0,20)*  Femmes Corrélation négative T <sub>4</sub> - $\Sigma$ 89 BPC (r = -0,38)* FT <sub>4</sub> - $\Sigma$ 89 BPC (r = -0,53)*  Corrélation positive TSH - $\Sigma$ 89 BPC (r = 0,18)*

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Takser <i>et al.</i> , 2005	T	Québec Femmes en période de grossesse (15 - 39 ans) ainsi que leurs nouveau-nés habitant dans le sud-ouest de la province	Femmes : 101 Nouveau-nés : 92  Recrutées à leur première visite prénatale dans un CLSC	µg / L via cordons ombilicaux  BPC : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187  Σ 3 BPC (105, 153, 180)  Σ 14 BPC	Via cordons ombilicaux  T <sub>3</sub> (ng / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (nmol / L)	Âge de la mère Statut tabagique Consommation d'alcool Sexe des nouveau-nés Poids de naissance Âge gestationnel Concentration lipidique	Association négative chez les mères T <sub>3</sub> - 138 (β = -2,8)** T <sub>3</sub> - 153 (β = -1,5)** T <sub>3</sub> - 180 (β = -1,4)** T <sub>3</sub> - Σ 14 BPC (β = -0,47)***  Association positive chez les mères TSH - 180 (β = 7,5)*  Chez les nouveau-nés Aucune association significative
Koopman- Esseboom <i>et al.</i> , 1994	T	Hollande Mères et leurs bébés nés à terme (37 - 42 semaines) sans anomalies et pathologies habitant la région de Rotterdam  Grossesse et accouchement normal et allaitement pour une période minimale de six semaines	78 Patientes d'obstétriciens et de sages femmes	Dioxines via le lait BPC via plasma  (pg / g lipide) x Facteur Toxique Équivalent  Échantillon prélevé chez la mère durant le dernier mois de la grossesse  Échantillon prélevé via le cordon ombilical  Σ 8 BPC (77, 105, 118, 126, 156, 169, 170 et 180)	Échantillon prélevé chez la mère durant le dernier mois de la grossesse et à deux semaines après l'accouchement  Échantillon prélevé chez le bébé via le cordon ombilical et à l'âge de deux semaines et trois mois  T <sub>3</sub> (ng / dL) T <sub>4</sub> (µg / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (µU / mL)	Aucun	Corrélation négative Chez les mères Période prénatale T <sub>3</sub> - (Σ 8 BPC + Σ dioxines) (r = -0,46)*** Période post-partum T <sub>3</sub> - (Σ 8 BPC + Σ dioxines) (r = -0,37)*** T <sub>4</sub> - (Σ 8BPC + Σ dioxines) (r = -0,35)** Corrélation positive Chez les nouveau-nés Deuxième semaine TSH - (Σ 8 BPC + Σ dioxines) (r = 0,40)*** Troisième mois TSH - (Σ 8 BPC + Σ dioxines) (r = 0,39)*** à deux semaines : Les + exposés (> 30,75 pg TEQ / g gras) vs autre (≤ 30,75) T <sub>4</sub> inférieure* TSH supérieure**

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Sandau <i>et al.</i> , 2002	T	Québec Nouveau-nés de deux régions côtières Nunavik et Côte Nord	20 Choisis de façon aléatoire Nunavik: dix Inuit Côte Nord: trois caucasiens et sept Premières Nations	pg / µL via les cordons ombilicaux Σ pentachlorophénol (PCP) (17 congénères) Σ métabolites hydroxylés (OH-BPC) (30 congénères) Σ BPC (49 congénères)	Via les cordons ombilicaux T <sub>3</sub> (ng / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (µmol / L)	Aucun	Corrélation négative T <sub>3</sub> - Σ PCP (r = -0,55)** T <sub>3</sub> - (Σ PCP + Σ OH-BPC) (r = -0,48)* FT <sub>4</sub> - Σ PCP (r = -0,51)* FT <sub>4</sub> - (Σ PCP + Σ OH - BPC) (r = -0,47)** TSH - Σ BPC (r = -0,46)* TSH - Σ OH - BPC (r = -0,45)*
Dallaire <i>et al.</i> , 2009  analyse de données de 1995 - 2001	T	Québec, Nunavik Mères inuit et leurs nouveau-nés  Exclusions:  Mères : échantillon sanguin recueilli > 31 jours en postpartum et médication pour la thyroïde  Nouveau-né : < 37 semaines de gestation et poids de naissance < 2500 g	Mères : 120 Nouveau-nés : 130  Recrutement à la suite de la visite initiale du suivi de grossesse	Échantillons prélevés : Chez la mère durant l'accouchement Via le cordon ombilical Chez le nouveau-né âgé de sept mois  BPC 153 (µg / L)  HCB (µg / L)  Σ métabolites hydroxylés (OH-BPC) (pg / g poids humide) (11 congénères)  Pentachlorophénol (PCP) (pg / g poids humide)	Échantillons prélevés : Chez la mère durant l'accouchement Via le cordon ombilical Chez le nouveau-né âgé de sept mois  T <sub>3</sub> (nmol / L) FT <sub>4</sub> (pmol / L) TSH (µIU / L)	Concentrations de sélénium Concentrations lipidiques	Association positive chez les mères <sup>f</sup> T <sub>3</sub> - Σ OH-BPC (β = 0,57)*  Association négative avec le cordon ombilical <sup>g</sup> FT <sub>4</sub> - PCP (β = -0,59)*  Chez les nouveau-nés Aucune association significative

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Schell <i>et al.</i> , 2004	T	États-Unis Mohawks d'Akwesasne (0 - 17ans) habitant à proximité d'un site contaminé Exclusions: blessures au cerveau, pathologies physiologiques ou psychologiques, syndrome d'alcoolisme fœtal et troubles thyroïdiens	115	µg / dL  Σ 8 BPC (74, 99, 105, 118, 138[+164+163], 153, 180 et 187)	T <sub>3</sub> (ng / dL) T <sub>4</sub> (µg / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (µU / mL)	Perturbateurs endocriniens (plomb et mercure) Âge Sexe Concentrations de triglycéride Concentrations de cholestérol Heure du prélèvement	Corrélation négative T <sub>4</sub> - Σ 8 BPC (r = -0,33)** FT <sub>4</sub> - Σ 8 BPC (r = -0,34)**  Corrélation positive TSH - Σ 8 BPC (r = 0,34)**
Longnecker <i>et al.</i> , 2000	T	États-Unis Nouveau-nés (1978 - 1982) de trois hôpitaux en Caroline du Nord ayant subi une exposition prénatale via un contact de la mère (majorité caucasienne) avec du verre contaminé	160 Sous-échantillon d'une étude de cohorte (Rogan <i>et al.</i> 1987)	Via plasma et lait  Concentration moyenne de 36 BPC	Via les cordons ombilicaux  T <sub>4</sub> (µg / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (µU / mL)	Statut tabagique de la mère Poids à la naissance Race	Associations toutes non significatives
Osius <i>et al.</i> , 1999	T	Allemagne Vallée du Rhin Enfants (7 - 10 ans) Municipalité où se retrouve un incinérateur de produits toxiques et deux autres régions à titre de comparaison	320  Incinérateur : 186  Comparaison 1: 58  Comparaison 2: 76	µg / L  BPC : 118, 138, 153, 170, 180, 183 et 187  Σ 3 BPC (138, 153, 180)  Σ 7 BPC	FT <sub>3</sub> (ng / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (µU / mL)	Sexe Âge Consommation de poissons Exposition au tabac CUMI / 24heures	Association positive TSH - BPC 118 (β = 7,129)* Association négative FT <sub>3</sub> - BPC 138 (β = -0,999)* FT <sub>3</sub> - BPC 153 (β = - 0,705)* FT <sub>3</sub> - BPC 180 (β = -1,179)* FT <sub>3</sub> - BPC 183 (β = -0,236)* FT <sub>3</sub> - BPC 187 (β = -0,299)** FT <sub>3</sub> - Σ 3 BPC (β = -0,317)* FT <sub>3</sub> - Σ 7 BPC (β = -0,248)*

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Sala <i>et al.</i> , 2001	T	Espagne (Flix, Catalogne)	608	ng / mL  Σ 7 BPC : 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180	T <sub>4</sub> (µg / dL) n = 192	Sexe Âge IMC Récente perte de poids Consommation d'alcool Statut tabagique (≥ une cigarette / jour ≥ six mois) Poste dans l'usine	Associations toutes non significatives
		> 14 ans	328 sujets choisis de façon aléatoire		FT <sub>4</sub> (ng / dL) n = 192		
		À proximité d'une usine de composés organochlorés	280 volontaires		TSH (µU / mL) n = 608		
Matsuura <i>et al.</i> , 2001	C	Japon					
		Bébés nourris au lait maternel âgés de un an de 20 régions différentes	390	Via le lait maternel période post-partum (pg / g lipide)	Chez les bébés âgés de un an	Aucun	Associations toutes non significatives
			Lait maternel: 337	Σ de plusieurs dioxines	T <sub>3</sub> (ng / mL) T <sub>4</sub> (µg / dL) FT <sub>4</sub> (ng / dL) TSH (µU / mL)		
		À tire de comparaison bébés âgés de un an nourris à la bouteille (≠ lait maternel)	Bouteille: 53	Σ BPC (12 différents types)			

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Hsu <i>et al.</i> , 2005	C rétro	Taïwan  Deux groupes de jeunes garçons, un groupe ayant subi une exposition prénatale et un groupe de comparaison	95	Groupe d'exposition	T <sub>3</sub> (ng / dL) T <sub>4</sub> (µg / dL) TSH (µU / mL)	Aucun	Associations toutes non significatives
			Groupe exposé: 46  Groupe de comparaison: 49  Appariés sur leurs quartiers de résidence, âge, âge de la mère (± trois ans), niveau combiné d'éducation des parents ainsi que leur occupation				
Langer <i>et al.</i> , 1998	C rétro	Slovaquie Est du pays	GE: 238 employés 454 adolescents	Groupe d'exposition	Volume thyroïde: ultrasons  TSH (µU / mL) AAT (+ > 70 U / mL)	Sexe Statut tabagique Consommation d'alcool CUMI	Adulte et adolescents Volume de la thyroïde supérieur si exposé***  AAT Femmes adultes Groupe exposé > groupe faible exposition*
		Groupe exposé (GE): adultes d'une usine (BPC) (≥ 15 ans) et des adolescents du secteur	Groupe à faible exposition: 572 adultes 965 adolescents				
		Groupe à faible exposition: adultes et adolescents (concentrations trois à quatre fois inférieures)	184 employés ont été appariés à deux témoins sur l'âge et le				



Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition aux BPC via le plasma (concentration)	Concentration des HT	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
			sexe				
Langer <i>et al.</i> , 2003	C rétro	Slovaquie Groupe exposé: employés de l'usine ou des adultes du secteur  Groupe à faible exposition: sujets habitant > 30 km de l'usine	Groupe exposé : 101 Hommes : 59 Femmes : 42  Groupe à faible exposition : 360 Hommes : 180 Femmes : 180	Concentration sanguine (ng / g lipides)  Σ 9 BPC (BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153, 156,170 et 180)	Volume thyroïde: ultrasons TSH (μU / mL) AAT (+ > 20 U / mL)	Niveau de santé Historique médical Statut tabagique Consommation d'alcool CUMI	Association positive Volume de la thyroïde – Σ 9 BPC****  Si exposé : Volume de thyroïde ↑*** TSH ↑ Hommes*** AAT ↑ Hommes***

a : T = transversale C = cohorte rétro = rétrospective

b : Seuls les résultats significatifs sont rapportés

c : ng / L= ng / g lipides

d : Arochlor 1260: (BPC 138+153) x 5,2)

e: Modèle de régression logistique standardisé pour la concentration lipidique totale (mg / dL) et le BPC 187 (ng / mL)

f: Modèle de régression logistique standardisé pour l'âge de l'accouchement, la consommation d'alcool ainsi que le statut tabagique durant la grossesse (cigarettes / jour)

g: Modèle de régression logistique standardisé pour l'âge de gestation, la concentration de sélénium, ainsi que le statut tabagique durant la grossesse (cigarettes / jour)

\* $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*\*\*  $p < 0,0001$

Quelques études se sont précisément intéressées à la population des consommateurs de poissons. Pour les poissons pêchés dans le Lac Saint-Pierre ou dans trois lacs d'Abitibi-Témiscamingue (Abdelouahab *et al.*, 2008), les auteurs rapportent plusieurs associations significatives entre les concentrations de BPC et les fonctions de la thyroïde, associations qui variaient selon l'indicateur retenu pour estimer l'exposition (la  $\Sigma$  BPC ou concentration de congénère en particulier) ou l'effet ( $T_3$  et  $T_4$  totale,  $FT_3$  et  $FT_4$  ou encore TSH), selon le sexe. La puissance statistique était insuffisante pour procéder à une stratification à la fois sur le sexe et l'âge. L'étude présente néanmoins une association négative significative entre les concentrations de BPC et la concentration de  $T_3$  chez les femmes alors que les premiers stades d'hypothyroïdie sont caractérisés par de faibles concentrations de  $T_3$  (Goichot *et al.*, 1998). Sachant que la prévalence d'hypothyroïdie est beaucoup plus élevée chez les femmes plus âgées (Canaris *et al.*, 2000), une standardisation sur l'âge aurait été intéressante.

Entre 1959 et 1985, une usine en Slovaquie a produit approximativement 22 000 tonnes de BPC. Même si la production a cessé il y a plusieurs années, de très hautes concentrations de BPC sont toujours présentes localement dans l'environnement ainsi que dans la chaîne alimentaire. Ce territoire est parmi les plus exposés jamais recensés. De plus, la population qui y réside n'a reçu aucune mesure de protection contre cette exposition. À titre d'exemple, les concentrations de BPC retrouvées chez cette population sont dix fois supérieures dans le sang et jusqu'à 100 fois supérieures dans le lait maternel par rapport à ce que l'on retrouve ailleurs. C'est pour cette raison que Langer et ses différents collaborateurs y ont consacré plusieurs études dans lesquelles tous les sujets étaient considérés comme exposés (exposition ou super exposition) (Langer *et al.*, 1998; 2003; 2007). Les poissons de la région sont grandement contaminés car l'usine de production de BPC déversait ses eaux usées directement dans une rivière adjacente. Ces poissons contiennent des doses de BPC 375 fois plus élevées que celles que l'on retrouve, à titre d'exemple, dans la mer

Baltique. Un lien entre la consommation de poissons et le volume de la thyroïde est présent dans le groupe exposé et non dans le groupe super exposé (Langer *et al.*, 2007). Les auteurs n'ont pas mesuré la CUMI chez tous les sujets ( $n = 494$  super exposition et  $n = 498$  exposition) ne pouvant ainsi standardiser pour l'effet potentiellement confondant de ce facteur. Par contre, les travaux précédents de Langer stipulent que l'apport en I était adéquat dans cette région entre 1998 et 2003 (Langer *et al.*, 1998; 2003). Le volume de la thyroïde a été évalué par échographie réduisant ainsi certaines incertitudes pouvant être liées à l'examineur.

Une étude américaine (Bloom *et al.*, 2009) a utilisé un sous-échantillon d'une étude de cohorte (Bloom *et al.*, 2005) sur des pêcheurs sportifs de l'État de New York. La consommation de leurs prises se présente comme une importante source d'exposition aux BPC (Bloom *et al.*, 2005, Kuwabara *et al.* 1979). Bloom et ses collaborateurs rapportent des corrélations positives significatives entre les concentrations de  $FT_4$  et les BPC 153, 170, 171+156 et 180. Avec un modèle de régression linéaire multiple, les auteurs rapportent une association positive entre la  $FT_4$  et le BPC 170. Cette situation pourrait s'expliquer par une liaison compétitive du BPC 170 aux protéines de liaison de la thyroïde (Bloom *et al.*, 2005).

Une seconde étude de Bloom et ses collaborateurs (2003) portait exclusivement chez des consommateurs masculins de poissons. On n'y rapporte aucune corrélation significative entre la concentration de BPC et la concentration de  $T_4$ , que ce soit en analyse univariée ou multivariée.

Enfin, chez les consommateurs de poissons des Grands Lacs, Persky et ses collaborateurs ont démontré une corrélation négative significative entre la concentration de BPC et la concentration de  $T_4$  chez les hommes et chez les femmes ainsi qu'avec la concentration de  $FT_4$  chez les femmes (Persky *et al.*, 2001). Pour ce qui est de la concentration de TSH, les auteurs rapportent une corrélation positive significative avec la concentration de BPC chez les hommes. Il faut cependant

souligner que les variations des niveaux hormonaux demeuraient toujours dans l'intervalle physiologique.

D'autres études ont porté plus spécifiquement sur les femmes enceintes et leurs nouveau-nés. Les femmes et les hommes ont non seulement une homéostasie hormonale distincte à travers leur cycle de vie mais peuvent également avoir des expériences d'expositions totalement différentes résultant en différents types et concentrations de contaminants au sein de leurs organismes (Gochfeld, 2007; Vahter *et al.*, 2002; Vahter *et al.*, 2007). Les différences sont encore plus marquées lorsque les hommes sont comparés à des femmes enceintes, la grossesse étant une période au cours de laquelle surviennent d'importantes variations dans les fonctions thyroïdiennes (Glinioer, 1999; Lazarus & Kokandi 2000).

Dans une étude québécoise (Takser *et al.*, 2005), Takser et ses collaborateurs ont observé une corrélation négative significative entre la concentration de T<sub>3</sub> et certains congénères chez les femmes enceintes. La corrélation positive significative observée entre la concentration de BPC 180 et la concentration de TSH chez les femmes enceintes est difficile à expliquer puisque le lien disparaît lorsque le BPC 180 est considéré conjointement avec les congénères 138 et 153 et que les congénères sont habituellement corrélés entre eux (Carrier *et al.*, 2007). Pour les nouveau-nés, l'absence de relation entre les concentrations de ces polluants et les concentrations d'HT des cordons ombilicaux peut être due aux faibles niveaux d'exposition aux BPC (concentration moyenne de 0,39 µg / L, de trois à 45 fois inférieurs à ce que l'on rapporte ailleurs dans la littérature (Longnecker *et al.*, 2003)). Par ailleurs, les niveaux de concentration d'HT à la naissance ne sont pas stables (Fisher, 1992) puisque l'accouchement représente un stress pour le bébé et peut influencer son niveau hormonal. Il aurait été préférable de prendre les mesures des concentrations d'HT plusieurs semaines après la naissance lorsque les concentrations d'HT sont stabilisées.

Des chercheurs hollandais ont pour leur part restreint leur échantillon aux bébés nés à terme sans complication. (Koopman-Esseboom *et al.*, 1994). La somme des polluants ( $\sum$  8 BPC +  $\sum$  dioxines) est significativement corrélée de façon négative avec la concentration de  $T_3$  (avant et après l'accouchement) et la concentration de  $T_4$  (en post-partum) chez la mère ainsi que de façon positive avec la concentration de TSH chez les nouveau-nés (deuxième semaine et troisième mois). De plus, les nouveau-nés âgés de deux semaines les plus exposés ( $> 30,75$  pg équivalent toxique (TEQ) / g gras) possédaient une concentration de  $T_4$  significativement inférieure ainsi qu'une concentration de TSH significativement plus élevée que les nouveau-nés moins exposés. Les concentrations de BPC (14 congénères), de dioxine (5 congénères) ainsi que les composés en BPC de type dioxine (3 congénères coplanaires non ortho) sont si bien corrélés entre-elles et avec les impacts sur les HT qu'il est impossible de conclure que les associations chez les mères ou les nouveau-nés sont exclusivement dues aux BPC puisque les dioxines peuvent également interférer avec le métabolisme des HT (Longnecker *et al.*, 2000). Koopman-Esseboom et ses collaborateurs (1994) ont souligné que les variations observées dans les concentrations d'HT étaient à l'intérieur de l'intervalle considéré normal mais que même de telles faibles variations pouvaient influencer le développement du fœtus et de l'enfant.

Des chercheurs ont étudié la relation entre les concentrations d'HT et l'exposition prénatale aux BPC, à leur métabolites hydroxylés (OH-BPC) et au pentachlorophénol (PCP) dans deux régions côtières du Québec (Sandau *et al.*, 2002). Il s'agit du Nunavik, où l'on retrouve majoritairement une population Inuit (consommation de phoques et de bélugas) et de la Côte Nord du Golfe du Saint-Laurent, qui est principalement composée de pêcheurs qui pratiquent la pêche de subsistance (consommation de poissons, mammifères marins et œufs d'oiseaux marins). Cette étude révèle une corrélation négative significative entre la  $\sum$  PCP et les concentrations de  $T_3$  et de  $FT_4$ , ainsi qu'entre la  $\sum$  PCP et de OH-BPC et les

concentrations de  $T_3$  et  $FT_4$ . Les auteurs rapportent également qu'une augmentation de la concentration des BPC ou la  $\Sigma$  OH-BPC est corrélée significativement avec un niveau de concentration plus faible de TSH. Ils soulignent que les concentrations des HT étaient tout de même dans l'intervalle physiologique normal et concluent que les PCP et les OH-BPC interféraient probablement au niveau des HT chez les nouveau-nés. Mais étant donné la variation circadienne de la TSH, il demeure délicat d'évaluer la précision d'un tel paramètre (Carrier *et al.*, 2007) puisqu'au même moment, une corrélation négative significative a été observée entre la concentration de PCP et les concentrations de  $T_3$  et de  $FT_4$ . À cause du mécanisme de rétroaction du système endocrinien, la concentration de TSH aurait alors dû normalement augmenter, alors que l'effet contraire s'est produit (Carrier *et al.*, 2007). Il y a donc une incohérence qui pourrait être due aux différents perturbateurs étudiés (PCP, OH-BPC et BPC). Aucune standardisation n'a été faite dans l'analyse pour tenir compte de facteurs potentiellement confondants. Il s'agit d'une lacune majeure et il faut donc demeurer prudent dans l'interprétation des résultats obtenus.

Une seconde étude a également porté sur la relation entre les concentrations d'HT et l'exposition prénatale aux concentrations de BPC 153, à la  $\Sigma$  OH-BPC et aux concentrations de PCP pour la région du Nunavik (Dallaire *et al.* 2009). Cette population Inuit est parmi les plus exposées sur terre à ces contaminants à la suite de leur consommation de poissons, de fruits de mer et de mammifères marins (Dallaire *et al.* 2009). Les auteurs rapportent une association positive entre les concentrations de  $T_3$  et la  $\Sigma$  OH-BPC chez les mères ainsi qu'une association négative entre les concentrations de  $FT_4$  et de PCP dans les cordons ombilicaux. Aucune association n'est rapportée chez les nourrissons âgés de sept mois. Ces résultats contradictoires entre la  $T_3$  et la  $FT_4$  portent à confusion. Une diète riche en I à la suite de la consommation de produits marins pourrait expliquer l'absence de relation entre le BPC 153 et la TSH chez les mères (Dallaire *et al.* 2008).

La relation de plusieurs perturbateurs endocriniens sur les HT a été étudiée chez un groupe de jeunes Mohawks d'Akwesasne principalement exposés en période prénatale via un transfert par la paroi du placenta, en période périnatale et par des contacts directs avec des médias contaminés (Schell *et al.*, 2004). Les auteurs rapportent une corrélation négative significative entre la concentration de BPC et la concentration de  $T_4$ , à la fois sous forme totale ou sous forme libre ( $FT_4$ ) ainsi qu'une corrélation positive significative entre la concentration de BPC et la concentration de TSH. Il apparaît important de rappeler que cette étude se rapporte à une population de Première Nation. Elle possède une génétique, des habitudes de vie et une alimentation qui lui est propre. Il est probable que ces facteurs aient une influence sur le statut de la thyroïde ou le degré d'exposition aux BPC. Il faut donc demeurer prudent avant d'extrapoler ces résultats sur l'ensemble de la population québécoise.

Une étude américaine (Longnecker *et al.*, 2000) qui a utilisé un sous-échantillon d'une étude de cohorte (Rogan *et al.*, 1987) rapporte qu'à la suite d'une exposition environnementale, les concentrations d'HT mesurées à la naissance n'étaient pas statistiquement corrélées avec les concentrations de BPC retrouvées dans le plasma de cordons ombilicaux prélevés au cours des années 1980. Bien que conservées à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$ , les concentrations d'HT présentes dans le sérum des cordons ombilicaux ont été analysées près de 20 ans après leur collecte. Ce laps de temps pourrait permettre aux HT de se dégrader (Oddie *et al.*, 1979) et ainsi réduire la capacité de détecter la présence d'une relation (Schell *et al.*, 2004). La  $T_3$  n'a pu être analysée car elle s'est décomposée. On devrait également s'attendre à une décomposition de la  $T_4$  puisque les structures chimiques de ces deux hormones sont très proches (Carrier *et al.*, 2007). Ceci soulève des questions quant à la validité des résultats obtenus avec la  $T_4$ .

D'autres études ont enfin étudié l'effet d'une exposition industrielle aux BPC. Une étude allemande a comparé des enfants dans une municipalité où l'on retrouve un incinérateur de produits toxiques, à des enfants de deux autres régions (Osius *et*

*al.*, 1999). Les concentrations de FT<sub>4</sub> et FT<sub>3</sub> étaient inférieures dans la région de l'incinérateur ( $p \leq 0,05$ ) et les concentrations de BPC 170, 180, 183 se retrouvaient en quantité supérieure dans cette même région ( $p \leq 0,05$ ). Les auteurs rapportent que 35,5 % des enfants inclus dans l'étude mangeaient du poissons (> deux repas / mois) et que la consommation de poissons était associée à une augmentation de la concentration de FT<sub>3</sub> ( $p \leq 0,05$ ). Cette relation peut être due à des facteurs biologiques tels que l'apport en I, en sélénium (Se) ou le cycle circadien (Andersen *et al.*, 2003; Beckett & Arthur, 2005) qui influencent le système endocrinien et qui n'étaient pas pris en compte. Il faut mentionner que les concentrations d'HT étaient toujours dans l'intervalle physiologique sauf pour 5,3 % des cas pour qui la concentration de FT<sub>3</sub> était en dessous de cet intervalle. L'analyse multivariée a révélé une association positive significative entre la concentration de BPC 118 et la concentration de TSH. Les concentrations de plusieurs BPC sont, quant à elles, inversement associées avec la concentration de FT<sub>3</sub>.

Une étude réalisée en Espagne (Sala *et al.*, 2001) rapporte des corrélations non significatives entre la  $\sum$  7 BPC et la concentration des HT. La lacune majeure de cette étude est que les résultats n'ont pas été analysés par sexe.

Les études de cohortes mesurent l'incidence de l'hypothyroïdie à la suite d'une exposition aux BPC. Elles permettent donc l'établissement d'une relation causale, ce qui est impossible avec les études transversales. Quatre d'entre elles sont rapportées ci-dessous.

Un groupe de chercheurs japonais (Matsuura *et al.*, 2001) n'a pas observé d'association significative entre la  $\sum$  BPC ou la  $\sum$  de plusieurs dioxines et les concentrations de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub> et TSH chez des nouveau-nés nourris au lait maternel ou à la bouteille. Il faut mentionner que les concentrations de BPC étaient deux fois plus faibles que dans l'étude de Koopman-Essboom et ses collaborateurs (1994) ( $14,8 \pm 6,1$  pg TFQ / g lipide). Les auteurs ont mesuré l'exposition aux cinquième,



30<sup>ième</sup>, 150<sup>ième</sup> et 300<sup>ième</sup> jours en période post-partum. Cette méthode peut toutefois avoir influencé les résultats puisque les concentrations de BPC étaient plus élevées dans le lait maternel tout juste après la naissance (cinq jours :  $17,3 \pm 7,7$  pg TFQ / g lipide, 30 jours :  $14,8 \pm 6,1$ pg TFQ / g lipide et à 300 jours :  $11,9 \pm 4,3$  pg TFQ / g lipide).

En 1978-1979, plus de 2 000 Taïwanais ont consommé de l'huile de riz accidentellement contaminée avec des BPC et des furannes. Les enfants qui sont nés entre 1979 et 1985 des mères ayant consommé ces huiles ont donc été exposés in utero à de fortes concentrations de ces polluants. Les mères auraient ingéré au total entre 0,7 - 1,84 g de BPC sur une période de trois à neuf mois alors que les concentrations plasmatiques de BPC atteignaient de trois à 1 156 parties par milliard (Hsu *et al.*, 1985). Hsu et ses collaborateurs (2005) ne rapportent toutefois aucune différence statistique entre les enfants nés de mères intoxiquées et ceux nés de mères non-intoxiquées et ce pour les concentrations de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> et TSH. Il est important de souligner que les concentrations d'exposition aux polluants n'ont pas été mesurées au départ pour chacun des participants dans le cadre de l'étude mais l'ont déjà été dans le passé (jusqu'à 50 µg / kg (Ryan *et al.*, 1993)) dans une «autre» population d'enfants accidentellement contaminés via leur mère par le même incident.

Dans les études de cohorte menées par Langer et ses collaborateurs en Slovaquie (1998, 2003), on a observé une différence du volume de la thyroïde pouvant être attribuable à l'exposition aux BPC car l'apport en I y était adéquat. De plus, l'augmentation des AAT appuie l'hypothèse d'un effet toxique faisant ainsi varier, inhiber ou stimuler les réponses immunitaires telles que suggéré par Li et Hansen (1997). Il faut, par contre, demeurer prudent dans l'interprétation de ces résultats car cette situation représente une exposition phénoménale (préalablement présentée plus haut dans cette section) qui excède de beaucoup les variations habituellement rencontrées.

De par la littérature présentée, les femmes enceintes semblent être plus à risque d'effets sur la thyroïde à la suite d'une exposition aux BPC puisque les études sur cette sous-population rapportent une association négative constante entre l'exposition aux BPC et les concentrations de  $T_3$  (Koopman-Esseboom *et al.*, 1994; Takser *et al.*, 2005). Ces observations peuvent reposer sur des caractéristiques physiologiques distinctes chez ces femmes lors de la période de grossesse.

De plus, mentionnons que dans deux études de cohorte, Langer et ses collaborateurs (1998, 2003) rapportent qu'une exposition aux BPC hors du commun est associée à l'augmentation du volume de la thyroïde non seulement chez la femme enceinte, mais également chez l'adolescent, la femme non enceinte et chez l'homme. Il se peut donc que de faibles expositions soient sans impact sur les fonctions thyroïdiennes. En ce qui concerne l'exposition prénatale, les auteurs ne s'entendent pas sur le protocole à appliquer afin de mesurer à la fois les concentrations des HT et de BPC.

De façon générale, la recension des écrits sur les BPC démontre que plusieurs résultats sont divergents (Hagmar 2003; Salay et Garabrant 2009) mais il est difficile, voir périlleux, de comparer les résultats entre eux puisque le type d'exposition, l'étendue de l'exposition et les bioindicateurs retenus diffèrent souvent selon les études (Abdelouahab *et al.* 2008). En effet, plusieurs études rapportent des expositions via la  $\sum$  BPC et cette façon de faire pourrait masquer différents mécanismes d'actions propres à certains congénères de BPC (Takser *et al.*, 2005). De plus, les variations des HT peuvent être liées à des facteurs de confusions. Ces facteurs sont d'autant plus difficiles à contrôler lorsqu'il s'agit de populations exposées à différents contaminants, en différentes doses, et fortement corrélés aux BPC, par la consommation de poissons par exemple (Carrier *et al.*, 2007). Malgré tout, l'accumulation de preuves tangibles suggère qu'une exposition aux BPC pourrait interférer ou perturber la thyroïde chez l'humain (Langer 2008) à commencer par les femmes enceintes (Chevrier *et al.* 2008). Pour ces raisons, il semble plausible que la

consommation de poissons contaminés ait un impact majeur sur les concentrations d'HT. Cette hypothèse de travail mérite donc d'être retenue.

### 2.2.2 Composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette

In vitro, une élévation du niveau basal des thiocyanates jusqu'à une plage de 5,81 - 11,63 mg / L (Robertson *et al.*, 1987), secondaire à la détoxication des cyanides contenus dans la fumée de cigarettes, exerce une action antithyroïdienne par inhibition du transport des iodures (Fukayama *et al.*, 1992; Knudsen *et al.*, 2002; Saito *et al.*, 1989; Schlienger *et al.*, 2003; Weiss *et al.*, 1984; Wolff, 1964). In vivo, les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette auraient pour effet de stimuler la formation d'anticorps (Liu *et al.*, 2000) mais l'implication de cet effet dans l'apparition de l'hypothyroïdie auto-immune est plus incertaine (Schlienger *et al.*, 2003). Le tableau 4 présente les études s'étant intéressées à l'effet des composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette sur les problèmes thyroïdiens.

Une étude transversale américaine (Soldin *et al.*, 2009) a mesuré l'association entre le tabac et les HT en répartissant une population de femmes américaines en trois sous-groupes : non fumeuses, non fumeuses exposées à la fumée secondaire et fumeuses. Les auteurs rapportent des concentrations médianes de TSH, de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub> plus élevées chez les non fumeuses comparativement aux deux autres groupes. Afin d'éviter un biais d'auto-déclaration du statut tabagique, Soldin et ses collaborateurs ont mesuré les concentrations plasmatiques de cotinines.

Une étude transversale basée sur un échantillon de 4 649 participants rapporte que le tabac serait un facteur protecteur contre l'hypothyroïdie subclinique (Knudsen *et al.*, 2002). Il se pourrait aussi que les hypothyroïdies subcliniques et franches soient deux entités ayant des facteurs de risques distincts. L'étude repose également sur un devis transversal, il faut donc peser les résultats rapportés. Elle est une des rares à avoir incorporé des hommes au sein de la population avec l'étude de type cas-témoins sur la population des Pays-Bas de Prummel et Wiersinga (1993)

dans laquelle les sujets étaient à 93 % de sexe féminin. La différence observée selon le sexe pourrait s'expliquer par une propension plus grande chez les femmes à développer des anticorps contre l'ADN ayant subi des dommages oxydants à la suite de l'hypoxie causée par les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette (Mooney *et al.*, 2001) mais beaucoup d'incertitude persiste sur ces différents mécanismes (Vestergaard *et al.*, 2002).

À l'aide d'un devis cas-témoins, deux groupes de chercheurs, l'un danois (Vestergaard *et al.*, 2002), l'autre japonais (Fukata *et al.*, 1996) rapportent respectivement des OR significatifs de 1,54 et de 2,04 pour la survenue de l'hypothyroïdie franche chez les femmes qui fument comparativement aux non-fumeuses. L'étude danoise va même jusqu'à chiffrer le risque attribuable au tabac dans l'apparition de l'hypothyroïdie franche à 23 %.

Toujours dans le cadre d'une étude cas-témoins (Muller *et al.*, 1995), un modèle de régression linéaire reliant la concentration d'HT au tabagisme (non ou ex-fumeuse, < 20 cigarettes / jour, 20 - 40 cigarettes / jour et > 40 cigarettes / jour) a permis de confirmer l'hypothèse d'une relation dose-réponse pour l'hypothyroïdie subclinique ( $p < 0,001$  ;  $n = 76$ ) et l'hypothyroïdie franche ( $p = 0,013$  ;  $n = 47$ ).

Une étude italienne de type cas-témoins ayant porté sur l'hypothyroïdie franche rapporte, quant à elle, un OR non significatif de 1,31 en comparant un groupe de fumeuses ou ex-fumeuses à des non-fumeuses (Bartalena *et al.*, 1989).

Une méta-analyse combinant les résultats de deux études de types cas-témoins traitant de l'hypothyroïdie franche (Bartalena *et al.* 1989; Fukata *et al.* 1996) rapporte cependant une association significative (OR = 1,56) avec le statut tabagique (Vestergaard, 2002).

L'étude de Prummel et Wiersinga (1993), celle de Muller et de ses collaborateurs (1995) ainsi que celle de Bartalena et de ses collaborateurs (1989) rapportent un OR non significatif. Le devis de type cas-témoins peut entraîner des biais de mémoire si les cas d'hypothyroïdie rapportent plus précisément leur

exposition à la fumée de cigarette. L'interprétation de ces résultats doit être faite avec prudence.

Une étude de cohorte canadienne (McDonald *et al.*, 2008) a mesuré l'effet du tabagisme sur les concentrations des HT chez les femmes en période de grossesse et via le cordon ombilical à l'accouchement. Les auteurs rapportent des concentrations médianes de TSH plus faibles chez les fumeuses, tout comme l'étude de Soldin et ses collaborateurs (2009) chez une population de femmes non enceintes.

Trois études de cohorte, une anglaise, une danoise et une brésilienne, sur l'incidence de l'hypothyroïdie en période post-partum ont rapporté des risques relatifs non significatifs de 1,55 (Fung *et al.*, 1988), 1,64 (Rasmussen *et al.*, 1990) et 2,35 (Furlanetto *et al.*, 2000) respectivement. Fung et ses collaborateurs (1998) ont comparé les risques d'hypothyroïdie par catégorie de tabagisme (< dix cigarettes / jour, dix à 20 cigarettes / jour et > 20 cigarettes / jour) et notent une relation dose-réponse puisque le développement de troubles thyroïdiens en période post-partum était significativement relié à une consommation quotidienne de plus de 20 cigarettes par jour ( $p < 0,01$ ).

Une quatrième étude de cohorte sur les femmes enceintes a porté cette fois sur une population des Pays-Bas (Kuijpers *et al.*, 1998). Les auteurs rapportent un RR significatif de 3,6 pour la survenue de thyroïdite post-partum chez les fumeuses comparativement aux non-fumeuses en début de grossesse. Ils observent également que les fumeuses avec troubles thyroïdiens ont fumé pendant un plus grand nombre d'années que les fumeuses sans troubles thyroïdiens ( $p < 0,05$ ).

Vestergaard (2002) combine ces quatre études (Fung *et al.*, 1988; Furlanetto *et al.*, 2000; Kuijpers *et al.*, 1998; Rasmussen *et al.*, 1990) et rapporte que le tabac a un impact sur la survenue de troubles thyroïdiens en période post-partum avec un RR significatif de 1,97. Selon Vestergaard (2002), les études sur l'association entre le tabagisme et la survenue de troubles thyroïdiens en période post-partum sont

hétérogènes. Il note également que les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette interagissent avec d'autres facteurs de risques en période post-partum tels que les hormones sexuelles féminines. Les grossesses à répétition ainsi que les avortements pourraient également avoir un impact sur la production d'AAT.

Une étude de cohorte suédoise (Nystrom *et al.*, 1993) s'étalant sur 12 ans rapporte un RR significatif de 3,9 pour la survenue de l'hypothyroïdie franche chez les femmes initialement fumeuses comparativement aux non-fumeuses. Le suivi suffisamment long pour inclure la longue latence de l'hypothyroïdie franche est une force de l'étude. De plus, il est intéressant de souligner qu'il n'y avait pas d'association entre le statut tabagique à la fin de l'étude et la survenue d'hypothyroïdie. Nystrom et ses collaborateurs concluent que plusieurs femmes ont pu développer l'hypothyroïdie en association avec un changement dans leur statut tabagique. Fukata et ses collaborateurs (1996) observent le même phénomène chez les ex-fumeuses.

Vestergaard (2002) a également réalisé une méta-analyse sur l'hypothyroïdie en général. La combinaison de cinq études (Bartalena *et al.*, 1989; Fukata *et al.*, 1996; Muller *et al.*, 1995; Nystrom *et al.*, 1993; Prummel & Wiersinga 1993) résulte en un OR presque significatif de 1,58.

**Tableau 4 : Résumé des études portant sur la relation entre l'exposition aux composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette et l'hypothyroïdie.**

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition au tabac	Indicateurs d'hypothyroïdie	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Soldin et al., 2009	T	<p>États-Unis Femmes 18 - 44 ans</p> <p>Exclusions : pathologies majeures, infections, troubles immunologiques ou endocriniens ≤ six mois, chirurgies avec anesthésie ≤ trois mois, utilisation d'un contraceptif oral, de stéroïde ou de médicaments immunodépresseurs ≤ deux mois, femmes en post-ménopauses ou avec cycles menstruels irréguliers</p>	<p>237</p> <p>Choisies via des annonces locales</p>	<p>Via la concentration de cotinine et également avec une entrevue avec un assistant de recherche</p> <p>Non fumeuses (NF) &lt; 0,5 ng / mL</p> <p>Non fumeuses exposées à la fumée secondaire (NFE) = 0,54 – 15 ng / mL</p> <p>Fumeuses (F) ≥ 15 ng / mL</p>	<p>TSH = 0,5–3,5 mU/L T<sub>4</sub> = 4,7 – 12,0 µg/dL T<sub>3</sub> = 78 – 217,4 ng/dL</p>	<p>Âge IMC Groupe ethnique Utilisation d'un traitement hormonal Utilisation d'hormones à base de plantes Exposition à la fumée de cigarette</p>	<p>Différence significative entre concentrations médianes</p> <p>TSH (mU / L) NF : 1,12** vs NFE ou F NFE : 1,06** vs NF ou F F : 1,02** vs NF ou NFE</p> <p>T<sub>4</sub> (µg / dL) NF : 8,7*** vs NFE ou F NFE : 7,9*** vs NF ou F F : 7,6*** vs NF ou NFE</p> <p>T<sub>3</sub> (ng / dL) NF : 102,0*** vs F NFE : 84,0*** vs NF F : 92,0*** vs NF</p>

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition au tabac	Indicateurs d'hypothyroïdie	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Knudsen <i>et al.</i> , 2002	T	Danemark  Alborg (CUMI = 4,5 µg/dL)  Copenhague (CUMI = 6,1 µg/dL)  (hommes et femmes)	4 649 Choisis de façon aléatoire via un registre	Non fumeurs (NF) Fumeurs ou ex-fumeurs (FEX)  Via un questionnaire et une entrevue avec un médecin	Hypothyroïdie subclinique TSH > 3,6 µU / mL	Âge: Femmes 18 - 22 (pré-grossesse) 25 - 30 (grossesse) 40 - 45 (pré-ménopause) 60 - 65 (post-ménopause) Hommes : 60 - 65 (grandes probabilités de développer un trouble thyroïdien) Sexe Région (CUMI) Consommation d'alcool Présence familiale de troubles thyroïdiens	FEX : OR = 0,47 (0,33 - 0,67)
Prummel & Wiersinga, 1993	C-T	Pays-Bas Patients (7 % d'hommes) d'une clinique (endocrinologie) ou de médecine interne	225 Cas: 75 Témoins: 150 Appariés sur le sexe et l'âge (± cinq ans)	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (< cinq ans) (FEX) Via un questionnaire et une entrevue avec un médecin ou une infirmière	Hypothyroïdie franche Niveau élevé de TSH Faible concentration de T <sub>4</sub> Présence d'AAT	Niveau d'éducation Lieu de résidence (région rurale ou urbaine)	FEX : OR = 1,36 (0,77 - 2,40)
Vestergaard <i>et al.</i> , 2002	C-T	Danemark Femmes	816 Cas: 408 Témoins: 408 Appariés sur l'âge (± cinq ans)	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (FEX) Via un questionnaire	Hypothyroïdie franche TSH élevée Faible T <sub>4</sub> Présence d'AAT	Utilisation d'un contraceptif oral Utilisation d'un traitement hormonal post-ménopause Classe sociale	FEX : OR = 1,54 (1,14 - 2,09)



Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition au tabac	Indicateurs d'hypothyroïdie	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Fukata <i>et al.</i> , 1996	C-T	Japon Femmes	553 Cas: 387 Témoins: 166	Non fumeuses (NF) Fumeuses (F) Ex-fumeuses (EX) Via un questionnaire et une entrevue	Hypothyroïdie franche TSH > 4 µU / mL FT <sub>4</sub> < 2,1 ng / dL	Aucun	OR = NF : 1 (référence) F : 2,04 (1,29 - 3,25) EX: 1,92 (1,25 - 2,93)
Muller <i>et al.</i> , 1995	C-T	Suisse Patientes d'une clinique (endocrinologie)	Hypothyroïdie subclinique : 222 (cas : 84, témoins : 138) Hypothyroïdie franche : 189 (cas : 51, témoins : 138) Appariés : âge, IMC, ménopause, hormones et maladie de Basedown	Non fumeuses (NF) Fumeuses (F)  Via un questionnaire et une entrevue avec un médecin	Hypothyroïdie subclinique TSH > 6 µU / mL FT <sub>4</sub> = 0,6 – 2,1 ng/dL T <sub>3</sub> = 58 – 195 ng / dL  Hypothyroïdie franche TSH > 20 µU / mL FT <sub>4</sub> < 0,6 ng / dL	Aucun	Hypothyroïdie subclinique F : OR = 1,10 (0,57 - 2,12)  Hypothyroïdie franche F : OR = 1,42 (0,68 - 2,98)
Bartalena <i>et al.</i> , 1989	C-T	Italie Femmes	686 Cas: 200 Témoins: 486	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (FEX)	Hypothyroïdie franche	Aucun	FEX : OR = 1,31 (0,92 - 1,87)
Vestergaard, 2002	M-A	Bartalena <i>et al.</i> , 1989; Fukata <i>et al.</i> , 1996	1 209	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (FEX)	Hypothyroïdie franche	Aucun	FEX : OR = 1,56 (1,07 - 2,28)

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition au tabac	Indicateurs d'hypothyroïdie	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
McDonald et al., 2008	C	Canada (Ontario) Hôpitaux d'Ottawa et de Kingston Femmes enceintes avec césarienne Naissance à terme (38 – 41 semaines et trois jours)  Exclusions : naissances multiples, troubles endocriniens, pathologies, complications avec le placenta ou fœtales, cessation du statut tabagique durant la grossesse	104 21: fumeuses 83: non fumeuses  Les non fumeuses ont été recrutées avec un ratio quatre pour une fumeuses pour refléter la prévalence du tabagisme durant la grossesse	Via la concentration de cotinine et l'auto-déclaration  Non fumeuses (NF) Fumeuses (F)	Chez la mère et via le cordon ombilical durant l'accouchement  TSH=0,32-5,00 mU/L FT <sub>4</sub> = 11 – 24 pmol/L	Aucun	Différence significative entre concentrations médianes chez la mère  TSH (mU / L)* NF : 2,15 F : 1,75
Furlanetto et al., 2000	C	Brésil Femmes enceintes	274	Non fumeuses (NF) Fumeuses (F) (au début du suivi)	Thyroïdite post-partum	Aucun	F : RR = 2,35 (0,80 – 6,84)
Kuijpers et al., 1998	C : de la 12 <sup>ème</sup> semaine de grossesse jusqu'à la 36 <sup>ème</sup> en période post-partum	Pays-Bas Femmes enceintes	291 Visites à la maison	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (FEX) avant la grossesse	Thyroïdite post-partum: TSH =0,15-2,0µU/mL FT <sub>4</sub> =0,68-1,52 ng/dL	Aucun	FEX : RR = 3,6 (1,2 - 11,0)

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition au tabac	Indicateurs d'hypothyroïdie	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Rasmussen <i>et al.</i> , 1990	C Durant la grossesse et 12 mois en post-partum	Danemark Femmes enceintes	42	Non fumeuses (NF) Fumeuses (F) (au début du suivi)	Thyroïdite post-partum	Aucun	F : RR = 1,64 (0,37 - 7,21)
Fung <i>et al.</i> , 1988	C six semaines durant la grossesse et 12 mois post-partum	Angleterre Femmes enceintes	213 Tous les sujets avec une présence d'AAT étaient appariés sur l'âge à un autre sujet sans la présence d'AAT	Non fumeuses (NF) Fumeuses (F) (au début du suivi)	Dysfonction thyroïdienne TSH et FT4 anormale	Aucun	F : RR = 1,55 (0,80 - 3,00)  F ≤ 20cigarettes/jour : OR = 1 F >20 cigarettes/jour : OR = 2,55 (1,49 - 4,36)
Vestergaard, 2002	M-A	Fung <i>et al.</i> , 1988; Furlanetto <i>et al.</i> , 2000; Kuijpers <i>et al.</i> , 1998; Rasmussen <i>et al.</i> , 1990	820	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (FEX) avant la grossesse	Thyroïdite post-partum	Aucun	FEX : RR = 1,97 (1,23 - 3,17)
Nystrom <i>et al.</i> , 1993	C 12 ans	Suède Femmes	1 309 576: fumeuses 733: non fumeuses	Non fumeuses (NF) Fumeuses (F) (au début du suivi)	Hypothyroïdie franche	Aucun	F : RR = 3,9 (1,6 - 9,1)

Auteurs, année	Devis <sup>a</sup>	Population	n	Mesure d'exposition au tabac	Indicateurs d'hypothyroïdie	Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse de l'association	Résultats <sup>b</sup>
Vestergaard, 2002	M-A	Bartalena <i>et al.</i> , 1989; Fukata <i>et al.</i> , 1996; Muller <i>et al.</i> , 1995; Nystrom <i>et al.</i> , 1993; Prummel & Wiersinga, 1993	3 164	Non fumeuses (NF) Fumeuses ou ex-fumeuses (FEX)	Hypothyroïdie subclinique et franche	Aucun	FEX : OR = 1,58 (0,99 - 2,51)

a : T = transversale    C-T = cas-témoins    C = cohorte    M-A = méta-analyse  
b : Seuls les résultats significatifs sont rapportés  
\*  $p < 0,01$     \*\*  $p < 0,001$     \*\*\*  $p < 0,0001$

Il est intéressant de souligner que cinq (Bartalena *et al.*, 1989; Fukata *et al.*, 1996; Kuijpers *et al.*, 1998; Nystrom *et al.*, 1993; Vestergaard *et al.*, 2002) des six études ayant le plus grand effectif trouvent une association statistiquement significative entre le statut tabagique et la survenue d'hypothyroïdie. Deux études confirment l'hypothèse d'une relation dose-réponse entre le nombre de cigarettes consommées quotidiennement et la survenue de troubles thyroïdiens (Fung *et al.*, 1998; Muller *et al.*, 1995).

Les devis de cohorte (Fung *et al.*, 1988; Furlanetto *et al.*, 2000; Kuijpers *et al.*, 1998; McDonald *et al.*, 2008 ; Nystrom *et al.*, 1993; Rasmussen *et al.*, 1990) et la méta-analyse (Vestergaard, 2002) pèsent plus dans la balance lors de l'interprétation des résultats. L'association entre les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette et l'hypothyroïdie semble donc crédible puisqu'un devis comme celui de Nystrom et ses collaborateurs (1993) sur plus de 1 300 femmes suivies sur une période de 12 ans trouve une association positive. Par contre, les effets goitrigènes des thiocyanates alimentaires sont également à considérer. Dans les zones de déficience en I, dont certaines régions africaines, des études ont démontré que l'hypothyroïdie était aggravée en présence de ces thiocyanates (Courtois *et al.*, 1982; Taga *et al.*, 2008). Ainsi, l'impact du tabac sur les fonctions thyroïdiennes pourrait varier selon les apports en I (Vestergaard *et al.*, 2002). Il serait donc possible que le tabac, en élevant les niveaux de thiocyanates, ne soit pas source d'hypothyroïdie par lui-même mais plutôt un facteur exacerbant les carences nutritionnelles, voire même en contribuant à la toxicité d'autres substances.

## Chapitre 3 : Objectif

Un devis écologique étudie le lien entre la fréquence d'observation de certaines caractéristiques d'une population (variables indépendantes : tabagisme, habitudes alimentaires) vivant dans un territoire géographique donné, avec la fréquence d'observation d'un effet d'intérêt dans cette population (variable dépendante : atteinte ou amélioration de l'état de santé). Il vérifie l'existence d'une relation statistique entre les variables. L'unité d'analyse est une population ou un groupe de sujets contrairement à un devis étiologique où l'unité d'analyse est l'individu.

Le choix d'un devis écologique permet d'explorer avec une facilité d'exécution l'hypothèse de recherche sur la relation par territoires de CLSC entre l'incidence de l'utilisation des HT et une consommation élevée de poissons, de fruits de mer ou une exposition aux composés chimiques contenus dans le tabac. Ce choix a été fait en considérant le peu de ressources financières et matérielles mobilisables ainsi que l'accessibilité des données sur la consommation d'HT, de poissons, de fruits de mer et sur le tabagisme. Pour illustrer les contraintes d'un devis avec collecte de données sur une base individuelle, il suffit de préciser qu'une analyse plasmatique servant à mesurer la concentration de BPC chez un individu est très coûteuse (environ 150\$ / sujet). Un devis écologique est un excellent point de départ en vue de travaux épidémiologiques plus approfondis (Beaglehole *et al.*, 1994). Bien sûr, les résultats obtenus avec un tel devis ne permettraient en aucun cas d'établir un lien individuel entre les différentes expositions et l'incidence de l'hypothyroïdie (Beaglehole *et al.*, 1994). Les résultats pourraient d'ailleurs différer suite à une étude établie sur une base individuelle jointe à des données biologiques.

Compte tenu que certaines études épidémiologiques de type cas-témoins et de type cohortes suggèrent la possibilité d'un lien entre l'exposition aux BPC, à des

niveaux élevés d'I, au tabagisme et l'accroissement du risque d'hypothyroïdie, l'objectif de cette étude est de vérifier s'il existe une relation observable statistiquement entre l'incidence de l'utilisation des HT synthétiques au Québec par territoires de CLSC et la proportion de sujets exposés à ces facteurs de risques via leurs habitudes de vie. Ceci à des fins d'exploration de facteurs qui pourraient expliquer, du moins en partie, la disparité géographique de l'incidence locale d'hypothyroïdie au Québec.

Pour ce faire, l'incidence de l'hypothyroïdie sera estimée sur la base de l'utilisation des HT synthétiques par territoires de CLSC. L'exposition aux BPC sera considérée anormalement élevée chez les consommateurs de huit repas de poissons et plus par mois. L'exposition à l'I sera considérée anormalement élevée pour une consommation de trois repas et plus par mois de fruits de mer. La proportion de fumeurs réguliers pour chaque territoire de CLSC sera considérée pour le tabagisme.

# **Chapitre 4 : Matériel et Méthode**

## **4.1 Dispositif de recherche**

Le dispositif de recherche est un devis écologique (ou étude de corrélation). Les unités observées avec ce type d'étude ne sont pas des individus, mais plutôt des regroupements d'individus.

## **4.2 Population**

La population cible est l'ensemble des territoires de CLSC du Québec entre 1998 et 2001. La population admissible sera composée des territoires de CLSC pour lesquels les variables étudiées seront disponibles. Entre 1998 et 2001, l'ensemble du territoire québécois comportait un nombre total de 169 territoires de CLSC. Ces CLSC ont été remplacés en 2004 par 95 centres de santé et de services sociaux (CSSS) nés de la fusion des CLSC, des centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) et, dans la majorité des cas, d'un centre hospitalier.

## **4.3 Variables**

### **4.3.1 Variable dépendante**

La variable dépendante est le taux d'incidence de l'hypothyroïdie qui est estimé par le taux d'incidence d'utilisation d'HT synthétiques. Ce dernier est lui-même estimé à partir d'une banque de données produite par la RAMQ pour les citoyens couverts par le régime public d'assurance médicaments.



#### 4.3.1.1 Source de données

Le taux d'incidence de la consommation d'HT synthétiques par territoire de CLSC entre 1998 et 2001 a déjà été estimé dans une étude précédente (Gagnon *et al.*, 2006). La population à l'étude était celle des québécois et québécoises assurés par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pour la période comprise entre 1997 et 2001 inclusivement. Avant 1997, seules les personnes de 65 ans ou plus qui n'avaient pas accès à un régime collectif privé d'assurance médicaments, les prestataires de la sécurité du revenu et les autochtones étaient assurés par ce régime. Depuis 1997, au Québec, toutes les personnes de moins de 65 ans qui n'ont pas accès à un régime collectif privé d'assurance médicaments sont également assurées par le régime public. Ces personnes sont nommées les «adhérents». En 2001, le régime couvrait près de la moitié de la population du Québec (46 % des femmes et 41 % des hommes).

Puisque des adhérents se sont ajoutés à la population couverte par le régime public en 1997, les données se rapportant à cette année ne peuvent être utilisées que pour établir le niveau de base pour les années subséquentes. Elles permettent donc d'identifier les nouveaux utilisateurs à partir de 1998. Le calcul du taux d'incidence couvre ainsi la période de 1998 à 2001.

Les nouveaux utilisateurs d'HT de remplacement ont été définis comme ceux et celles qui ont reçu au moins une ordonnance de lévothyroxine sodique (Synthroid® ou Eltroxin®) ou de liothyronine sodique (Cytomel®) au cours de la période 1998 - 2001 mais qui n'ont reçu aucune ordonnance de lévothyroxine sodique ou de liothyronine sodique au cours de l'année 1997. Les utilisateurs d'HT de remplacement qui consommaient également du carbonate de lithium, un médicament qui peut induire l'hypothyroïdie (Braunwald *et al.*, 2002 ; Greenspan, 2004), ont été exclus.

La banque de données préparée par la RAMQ donnait accès, pour chacun des utilisateurs d'HT, à un numéro d'identification dénominalisé, à l'âge ou la date de naissance, au sexe, au territoire de CLSC et à la région administrative habitée, ainsi qu'au type de produit utilisé. La prise ou non de carbonate de lithium chez chaque sujet était également disponible.

Bien que très peu de travaux aient porté spécifiquement sur la validité des données concernant le type de prescriptions fournies par la RAMQ, une étude a évalué la fidélité et l'exhaustivité de ces données (Tamblyn *et al.*, 1995). Un total de 1 917 214 ordonnances, issues d'un échantillon régional stratifié aléatoirement de 65 349 personnes âgées du Québec, ont été évaluées en 1990. L'identification du citoyen était absente dans 0,4 % des cas. Un sous-échantillon de 306 personnes âgées a permis de faire une vérification de l'exactitude de 723 ordonnances au dossier médical. L'identification du médicament était toujours présente (100 %) et exacte (100 %). Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un des moyens les plus précis afin de déterminer les médicaments délivrés aux citoyens.

Il fallait ensuite déterminer le dénominateur pour le calcul du taux d'incidence. Pour chacune des années de 1997 à 2001, trois fichiers (un pour les prestataires de la sécurité de revenu, un pour les personnes âgées de 65 ans et plus et l'autre pour les adhérents au régime d'assurance médicament) ont fourni le nombre total de personnes, en équivalent temps complet, assurées par le régime, selon l'âge et le sexe, pour les régions sociosanitaires du Québec (les données du Nord-du-Québec, du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James ont été regroupées). Comme le nombre de personnes assurées n'était pas disponible par territoire de CLSC pour chacune des années couvertes, ces effectifs ont été estimés à partir d'un fichier supplémentaire qui contenait le nombre total de personnes assurées par le régime d'assurance médicament pour chaque territoire de CLSC, selon l'âge et le sexe, pour l'année 2002. Ces données de population ont été appliquées à la période de 1998 à 2001, selon le territoire de CLSC, l'âge et le sexe.

Pour permettre une comparaison entre les territoires, des taux d'incidence d'utilisation des HT standardisés pour l'âge ont été calculés. Le système de poids est basé sur la structure d'âge de la population du Québec assurée par la RAMQ, en additionnant les effectifs sur la période de 1998 à 2001. Les groupes d'âge quinquennaux ont été utilisés : zéro à 4 ans, cinq à neuf ans, ..., 85 ans et plus. Les taux d'incidence ont été calculés pour 167 territoires de CLSC du Québec (le territoire de Naskapi est exclu et les territoires de Gatineau et celui de Les Collines de l'Outaouais sont fusionnés), stratifiés pour le sexe selon la méthode directe de standardisation :

$$TS_j = \sum_i w_i (d_{ij} / n_{ij})$$

où :  $TS_j$  = Taux standardisé pour l'âge sur le territoire  $j$

$i$  = Groupe d'âge  $i$

$w_i$  = Poids pour le groupe d'âge  $i$

$d_{ij}$  = Nombre de nouveaux cas pour le groupe d'âge  $i$  sur le territoire  $j$

$n_{ij}$  = Personne-années pour le groupe d'âge  $i$  sur le territoire  $j$

#### 4.3.1.2 Données disponibles

Puisque des taux stables étaient recherchés, les territoires de CLSC présentant un coefficient de variation (CV) relatif au taux d'incidence standardisé (calculés annuellement entre 1998 et 2001) supérieur à 16,5 % ont dû être exclus. Au total, 13 territoires ont été éliminés chez les hommes (Pointe-Saint-Charles, Témiscamingue, Port-Cartier, Minganie, Basse-Côte-Nord, Chibougamau / Chapais, Lebel-sur-Quévillon, Matagami, Grande-Vallée, Murdochville, Baie d'Hudson, Ungava et Territoire Cri) et dix chez les femmes (Témiscamingue, Caniapiscau, Minganie, Lebel-sur-Quévillon, Matagami, Baie-James, Murdochville, Baie d'Hudson, Ungava et Territoire Cri). Ainsi, le taux d'incidence d'utilisation d'HT était disponible pour 154 territoires de CLSC chez les hommes et pour 157 territoires chez les femmes.

## 4.3.2 Variables indépendantes

Les variables indépendantes sont la proportion d'individus du territoire de CLSC qui sont de grands consommateurs de poissons, la proportion qui sont de grands consommateurs de fruits de mer ainsi que la proportion de fumeurs réguliers.

### 4.3.2.1 Consommation de poissons et de fruits de mer

#### 4.3.2.1.1 Source de données

Les données permettant d'estimer la consommation de poissons et de fruits de mer par sexe et territoire de CLSC sont issues de l'*Enquête santé sur les usages et perceptions du Saint-Laurent* (Dewailly *et al.*, 1999), ci-après appelée l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000*.

Conduite en 1995, l'objectif de cette étude était de faire enquête sur les usages et les perceptions du fleuve de la part de ses riverains. Un des principaux usages retenu était la consommation de poissons et de fruits de mer (pêchés ou achetés). Il s'agit de la plus grande enquête à ce jour ayant couvert la consommation de poissons et fruits de mer auprès de la population riveraine du Fleuve Saint-Laurent dans sa portion québécoise.

La population à l'étude était les personnes de 15 ans et plus habitant les municipalités riveraines du Fleuve Saint-Laurent et ses principaux tributaires (à l'exception des régions du Saguenay). Les personnes de 15 ans et plus habitant les municipalités non riveraines mais s'alimentant en eau potable dans le Fleuve Saint-Laurent en 1995 étaient également incluses.

Un plan d'échantillonnage aléatoire à deux degrés, stratifié par régions administratives, a été retenu. Le premier degré était l'ensemble des ménages, sélectionnés de façon aléatoire par téléphone, alors que le deuxième degré était un

individu du ménage. La taille de l'échantillon a été de 14 819 répondants, variant selon la région administrative de 1 001 (Lanaudière) à 3 304 (Montréal).

La cueillette des données s'est effectuée par téléphone à l'aide d'un questionnaire validé et disponible dans les deux langues officielles. Le questionnaire contenait entre 77 et 84 questions selon l'appartenance géographique des répondants et selon la région habitée (en bordure du Saint-Laurent, du Golfe, de Laval, des tributaires).

Deux questions étaient pertinentes à la présente étude de maîtrise, soit celles qui portent sur la consommation de poissons et sur la consommation de fruits de mer :

- Durant le dernier mois, combien de repas de poissons avez-vous mangé, que ce soit du poisson pêché ou acheté ? Diriez-vous ... ?
  - Moins de trois repas
  - Entre trois et huit repas
  - Plus de huit repas
  - Aucun
  - Ne sait pas / ne veut pas répondre
- Concernant les fruits de mer, combien de repas de fruits de mer, en conserve, frais ou autrement avez-vous pris depuis un mois ? Diriez-vous ... ?
  - Moins de trois repas
  - Entre trois et huit repas
  - Plus de huit repas
  - Aucun
  - Ne sait pas / ne veut pas répondre

#### 4.3.2.1.2 Indicateur dichotomique pour la consommation de poissons

La catégorie de consommation retenue pour définir un grand consommateur de poissons fut «plus de huit repas par mois». Considérant que Santé Canada recommande au moins deux repas de poissons de 75 g par semaine (150 g) (Santé Canada, 2007) et que la population québécoise consomme en moyenne à peine 90 g de poissons par semaine (PasseportSanté.net, 2004) ce qui équivaut à cinq portions par mois, la catégorie «plus de huit repas par mois» de poissons est donc apparue plus discriminante que celle de «trois à huit repas par mois».

#### 4.3.2.1.3 Indicateur dichotomique pour la consommation de fruits de mer

La catégorie de consommation retenue pour définir un grand consommateur de fruits de mer fut «trois repas et plus par mois» (fusion de «de trois à huit repas par mois» et de «plus de huit repas par mois»). Cette catégorie fut retenue puisqu'elle permet d'observer les apports élevés en I. Étant donné qu'une seule portion de homard (75 g) (Santé Canada, 2007) peut apporter une quantité d'I nécessaire au fonctionnement de la thyroïde pour une période de quatre jours (SLV2000, 2008), il est pertinent de considérer trois repas et plus par mois comme étant une forte consommation.

#### 4.3.2.1.4 Transformations pour avoir une mesure par territoire de CLSC

Rappelons que les unités d'analyse pour ce mémoire sont les territoires de CLSC et qu'elles sont stratifiées selon le sexe. Il fallait donc transformer les données sur la consommation de poissons et de fruits de mer sur la même base. Les données de l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000*, initialement collectées par municipalité, ont

été reportées sur une base de territoire de CLSC lors d'un stage de maîtrise en environnement (Vidal, 2006).

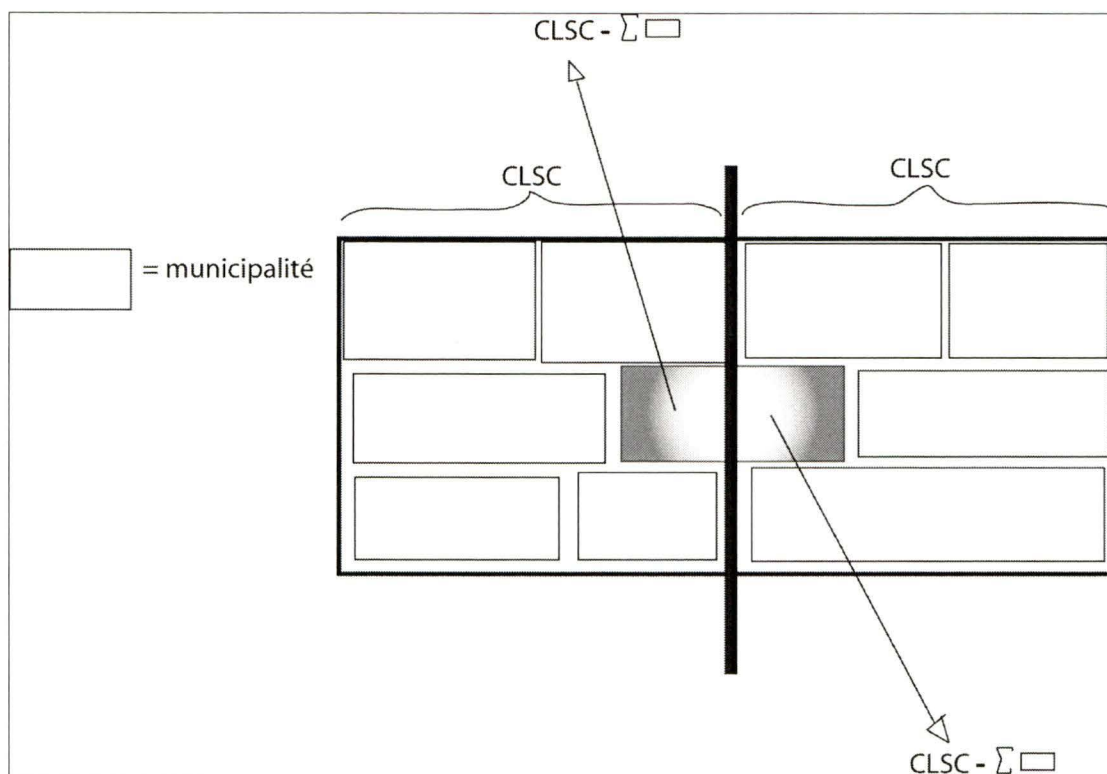
Les données brutes (réponses individuelles en indiquant le sexe, l'âge et la municipalité du répondant) ont été transmises par l'Unité de recherche en santé publique du Centre Hospitalier Universitaire de Québec. Les données ont été traitées sur une base géographique afin de regrouper les municipalités visées par territoire de CLSC. Un fichier contenant les territoires de CLSC de 2004 a été superposé à un fichier contenant les territoires municipaux de 2001 à l'aide du logiciel ArcView GIS 3.3 (Environmental System Research Institute, 2002). La carte ainsi obtenue dresse le portrait des CLSC concernés pour les analyses subséquentes. Parce que l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* ne couvrait pas l'ensemble des municipalités du Québec, certains territoires de CLSC se trouvent entièrement couverts, d'autres partiellement et d'autres pas du tout.

L'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* ayant été effectuée en 1995, plusieurs fusions entre municipalités et villes ont eu lieu depuis. À l'aide d'un fichier édité par le Ministère des affaires municipales (2005) se trouvant sur leur site internet, les fusions ayant eu lieu après 1995 ont pu être localisées et les municipalités concernées ramenées à leurs limites de 1995 aux fins du projet.

Pour connaître le pourcentage de la population couvert par l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* dans chacun des CLSC, la somme des populations des municipalités échantillonnées dans ceux-ci fut divisée par leur population totale. Les données de population ont été tirées du recensement de la population de 1996 (Statistiques Canada, 1996). L'année de recensement fut choisie en fonction du fait que l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* a été effectuée en 1995. Seules les municipalités dont les regroupements permettaient de couvrir au moins 95 % de leur CLSC d'appartenance ont été retenues.

Il est arrivé à 41 reprises que la population de certaines municipalités s'étendait sur plus d'un CLSC et ce, selon différentes situations. Dans le cas où une

municipalité chevauchait deux territoires de CLSC, tel qu'illustré à la figure 3, les données de l'année 1996 d'un fichier qui fournit des estimations de population selon le territoire de CLSC, le sexe et l'âge au premier juillet, de 1981 à 2000 (Ministère de la Santé et Services sociaux, 2006) ont été utilisées. Des populations totales de chacun des CLSC concernés, la somme des populations des municipalités entièrement comprises dans chacun de ceux-ci en ont été soustraites pour obtenir la fraction de la population à répartir dans la municipalité mitoyenne.

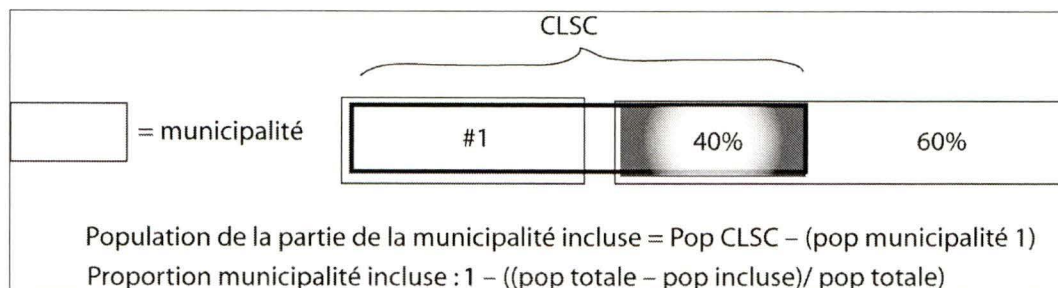


**Figure 3 :** Méthode de calcul de l'effectif d'une municipalité qui chevauche deux territoires de CLSC.

Dans le cas inverse où un territoire de CLSC chevauchait deux municipalités ou plus, tel que présenté à la figure 4, notamment à Montréal avant les fusions municipales, il fallait trouver les proportions des différentes municipalités concernées qui contribuaient à sa population totale. Pour y arriver, il suffisait de soustraire de la population totale d'un CLSC (connue grâce au fichier du Ministère de la Santé et Services sociaux du Québec (2006)) la population des municipalités y étant complètement comprises (mentionnée dans le recensement de 1996 (Statistique

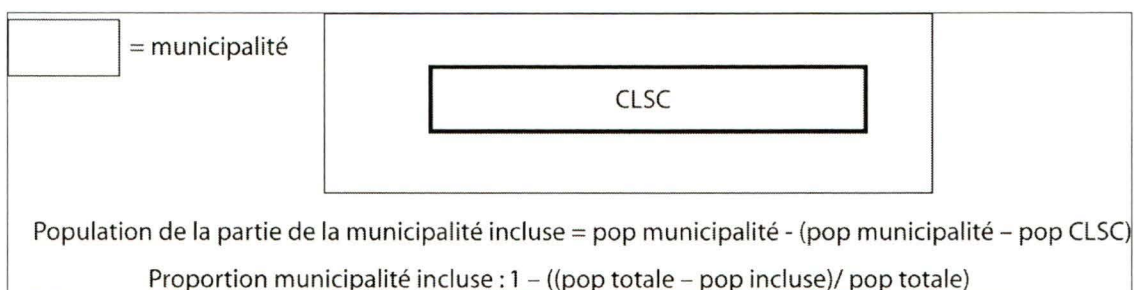


Canada, 1996)). Cette différence obtenue a permis de connaître la proportion de la population englobée pour chaque municipalité non entièrement couverte par ce CLSC. Ce pourcentage fut ensuite appliqué aux répondants de chaque municipalité. Par exemple, s'il était estimé qu'un CLSC comprenait 40 % de la population d'une municipalité, 40 % des personnes interrogées au sein de cette municipalité étaient attribuées à ce CLSC.



**Figure 4 :** Méthode de calcul de l'effectif lorsqu'un territoire de CLSC chevauche plus d'une municipalité.

Finalement, dans le cas où le CLSC était entièrement enclavé dans un territoire municipal plus vaste, tel que démontré à la figure 5, il suffisait de connaître la population totale du territoire de CLSC pour ensuite connaître le pourcentage de population que cela représente au niveau de la municipalité tronquée. Par la suite, le même procédé de distribution des répondants fut appliqué.



**Figure 5 :** Méthode de calcul de l'effectif lorsqu'un territoire de CLSC est inclus dans une municipalité.

#### 4.3.2.1.5 Indicateur par territoire de CLSC

Les données concernant la consommation mensuelle de poissons et de fruits de mer ont été traitées par territoire de CLSC et stratifiées selon le sexe des répondants toutes tranches d'âge confondues.

#### 4.3.2.1.6 Données disponibles

Pour être jugée valide, la proportion de consommateurs de poissons ou de fruits de mer par territoire de CLSC devait avoir été estimée à partir d'au moins 30 répondants par sexe à l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000*. Pour cette raison, les territoires ayant un effectif inférieur à 30 sujets interrogés ont été exclus.

La cartographie des municipalités superposée à celle des CLSC a permis d'observer que l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* a touché 94 territoires de CLSC. Après avoir analysé la population couverte, 60 de ces 94 territoires avaient 95 % et plus de leur population couverte par l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* (Annexe 2). Pour la consommation de poissons, huit territoires ont été exclus chez les hommes et quatre chez les femmes car ils possédaient un effectif inférieur à 30, pour un total de 52 et 56 territoires respectivement. Pour la consommation de fruits de mer, cette situation s'est produite à neuf reprises pour les hommes et à quatre reprises chez les femmes, pour un total respectif de 51 et 56 territoires de CLSC.

#### 4.3.2.2 Tabagisme

##### 4.3.2.2.1 Source de données

Les données sur la proportion de fumeurs réguliers sont issues de l'*Enquête sociale et de santé 1998* (Institut de la statistique du Québec, 2001). Les données ont été transmises par le Centre d'accès aux données de recherche de l'Institut de la statistique du Québec, un organisme qui incorpore quatre entités administratives ou organismes antérieurement indépendants, dont Santé Québec. Le fichier de microdonnées de l'*Enquête sociale et de santé 1998*, qui ne comporte aucune donnée nominative, pouvait être exploité gratuitement selon les termes du contrat conclu entre l'Institut et les chercheurs.

L'objectif de l'*Enquête sociale et de santé 1998* était de recueillir des renseignements sur les besoins en matière de santé de la population québécoise. La population visée était l'ensemble de la population québécoise. Les critères d'inclusion retenus étaient d'appartenir à un ménage privé et d'être âgé de 15 ans et plus alors que les critères d'exclusions étaient d'habiter dans des réserves indiennes, des régions Cries ou Inuits.

L'ensemble du territoire québécois a été découpé en petites aires géographiques appelées unités primaires d'échantillonnage (UPE). Celles-ci correspondent généralement à des secteurs de dénombrement du recensement canadien de la population de 1991. Les UPE peuvent correspondre tantôt à une municipalité, tantôt à un pâté de maisons ou même parfois à un immeuble d'appartements. L'ensemble de ces unités forme le premier niveau de la base de sondage.

Avant la sélection de l'échantillon, les UPE ont été regroupées en strates. Chaque strate est formée du croisement d'une région sociosanitaire et d'une aire homogène. En tout, on dénombre 16 régions sociosanitaires et 12 aires homogènes. Ces dernières sont obtenues en découpant d'abord le Québec en quatre zones distinctes, soit la région métropolitaine de Montréal (M), les capitales régionales (C), les agglomérations et villes (A) et le monde rural (R). Chaque zone est ensuite subdivisée en trois aires en fonction de conditions socioéconomiques associées à l'état de santé : une aire vulnérable, une aire intermédiaire et une aire peu vulnérable. La définition des aires homogènes se fait à partir de variables socioéconomiques obtenues lors du recensement de 1991. À l'intérieur de chaque strate, l'échantillon a été sélectionné en deux étapes. Premièrement, un échantillon aléatoire d'UPE a été choisi avec probabilités proportionnelles au nombre de ménages privés recensés en 1991. Ensuite, les logements privés ont été énumérés afin d'établir une liste exhaustive des logements appartenant à chaque UPE sélectionnée. Les listes ainsi

constituées forment le second niveau de la base de sondage. On y a tiré de façon systématique des logements à partir d'un point de départ aléatoire.

Toutes les personnes habitant le foyer visité étaient alors retenues. La taille de l'échantillon était de 20 773 participants. La cueillette des données s'est effectuée à l'aide d'un questionnaire auto-administré validé et disponible dans les deux langues officielles remis et recueilli en main propre à toute personne habitant le foyer visité. Le questionnaire contenait 241 questions. Les questions pertinentes à la présente étude de maîtrise sont celles qui portent sur le tabagisme au quotidien.

20. Présentement fumez-vous la cigarette ?

- Oui régulièrement : passez à la question 21
- Oui à l'occasion : passez à la question 21
- Non : passez à la question 25

21. Fumez-vous la cigarette tous les jours ?

- Oui : passez à la question 22
- Non : passez à la question 25

#### 4.3.2.2.2 Indicateur dichotomique pour le tabagisme au quotidien

Un répondant était considéré fumeur régulier s'il répondait oui à ces deux questions.

#### 4.3.2.2.3 Transformations pour avoir une mesure par territoire de CLSC

Les données transmises sur la proportion de fumeurs réguliers étaient sur une base régionale (par régions administratives) stratifiées sur le sexe. Encore une fois, ces données devaient être transformées par territoire de CLSC stratifiées selon le sexe. Tous les territoires de CLSC de la base régionale se sont donc vus attribuer l'indice de la base régionale dont ils font partie à moins d'avoir de l'information propre

au territoire de CLSC correspondant à la capitale régionale (Chicoutimi, Sherbrooke, Hull).

Pour les régions administratives de Montréal et de la Montérégie, il y a deux prévalences de fumeurs réguliers selon une matrice formée des différentes conditions socioéconomiques associées à l'état de santé (aire vulnérable ou non). Or, la littérature est abondante sur la relation entre une prévalence élevée de tabagisme et le faible statut socioéconomique (Glendinning *et al.*, 1994; Novotny *et al.*, 1988; Pierce *et al.*, 1989; Stanton *et al.*, 1994; Winkleby *et al.*, 1992). Le pourcentage de la population totale par sexe et territoire de CLSC vivant sous le seuil de faible revenu (données issues de l'Atlas de la santé du Ministère de la Santé et des Services sociaux (2008)) est donc utilisé afin d'effectuer une moyenne pondérée dans laquelle la proportion de fumeurs réguliers reliée à une aire vulnérable est attribuée à la proportion de gens vivant sous le seuil de faible revenu par sexe pour ce territoire de CLSC, alors que la proportion de fumeurs réguliers reliée à une aire non vulnérable est attribuée à la proportion de gens vivant au niveau ou au dessus du seuil de faible revenu. À titre d'exemple, prenons un territoire de CLSC de Montréal pour lequel la proportion de fumeurs masculins est de 15 % pour l'aire vulnérable et de 8 % pour l'aire non vulnérable. Si 18 % des hommes de ce territoire sont sous le seuil de faible revenu, ce pourcentage se voit attribuer une proportion de fumeurs de 15 % alors que la différence (82 %) se voit attribuer une proportion de fumeurs de 8 % dans le calcul de la moyenne pondérée pour ce territoire. Ainsi, la proportion de fumeurs réguliers masculins attribuée à l'ensemble du territoire est de  $18 \% * 15 \% + 82 \% * 8 \% = 9,26 \%$ .

#### 4.3.2.2.4 Indicateur par territoire de CLSC

Les données concernant la proportion de fumeurs réguliers ont été traitées par territoire de CLSC et stratifiées selon le sexe des répondants toutes tranches d'âge confondues.

#### 4.3.2.2.5 Données disponibles

La proportion de fumeurs réguliers était disponible chez les hommes comme chez les femmes pour 165 territoires de CLSC.

### 4.4 Analyses statistiques

À la suite de la transformation des données transmises, une base de données par territoire de CLSC a été constituée, stratifiée selon le sexe, comprenant le taux d'incidence d'utilisation d'HT synthétiques, la proportion de grands consommateurs de poissons, la proportion de grands consommateurs de fruits de mer ainsi que la proportion de fumeurs réguliers. À l'aide du logiciel SPSS 15.0 (SPSS inc., 2006), la force de l'association entre le taux d'incidence d'utilisation d'HT synthétiques et chacune des variables indépendantes (pourcentage de grands consommateurs de poissons, pourcentage de grands consommateurs de fruits de mer et proportion de fumeurs réguliers) a été estimée. Pour l'information complémentaire qu'apporte chacun de ces tests, les coefficients de corrélation de Pearson, ainsi que ceux non-paramétriques de Spearman, sont rapportés. Nous avons retenu un seuil de signification  $\alpha$  de 5 % pour juger de la signification statistique de ces coefficients.

Deux modèles de régression linéaire multiple, un pour chaque sexe, ont ensuite été construits pour étudier l'effet simultané des trois variables indépendantes sur le taux d'incidence d'utilisation d'HT synthétiques. Parce que la recension des écrits suggérait une interaction entre le tabac et les apports en I (Fukayama *et al.*, 1992; Knudsen *et al.*, 2002; Saito *et al.*, 1989; Schlienger *et al.*, 2003; Weiss *et al.*, 1984; Wolff, 1964), l'interaction « Proportion de grands consommateurs de fruits de mer \* Proportion de fumeurs réguliers » a été incluse aux modèles.

L'analyse débutait par la vérification d'absence de colinéarité entre les variables indépendantes. Le seuil maximal pour le *variance inflation factor* (VIF) était

fixé à dix. Par la suite, le modèle était réduit pour ne conserver que les variables significatives au seuil de 5 %.

Pour les régressions linéaires multiples, seuls les territoires de CLSC qui contenaient l'information pour chacune des variables indépendantes ont pu être analysés. Il s'agit d'un sous-échantillon se composant de 49 territoires de CLSC chez les hommes et de 55 territoires chez les femmes. Afin de vérifier la possibilité d'un biais de sélection, les corrélations obtenues en bivarié dans ce sous-échantillon ont été estimées à nouveau et comparées à celles obtenues dans l'échantillon global.

## 4.5 Puissance statistique

Afin de calculer la puissance statistique, une table de puissance développée par Cohen (1988) a été utilisée. Le seuil de signification  $\alpha$  a été fixé à 5 % pour une hypothèse bilatérale. L'effectif minimal était de 51 territoires de CLSC pour les données sur la proportion de grands consommateurs de fruits de mer chez les hommes. Ainsi, la puissance est d'au moins 83 % pour reconnaître toute corrélation supérieure à 0,40 comme étant non nulle. Ce nombre de territoires procure également une puissance suffisante pour les analyses de régression multiple. En effet, les modèles comportent au plus quatre variables indépendantes et une «règle du pouce» indique que de cinq à dix sujets par variable sont requis pour construire un modèle de régression multiple (Kleinbaum *et al.*, 1988).

## 4.6 Considérations éthiques

Ce projet de recherche, élaboré dans le cadre d'un programme d'étude à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke, a reçu l'approbation du Comité d'éthique de la recherche chez l'humain du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke tel que rapporté à l'annexe 3. Les chercheurs se sont engagés à assurer la confidentialité des renseignements contenus dans les

divers fichiers utilisés, à n'utiliser ces fichiers qu'à l'unique fin de ce projet, à ne pas transmettre les fichiers à de tierces parties et à toujours mentionner la source des données dans toute publication, article, communication ou tout document interne basé sur l'exploitation des fichiers. Les chercheurs ont déclaré être exempts de conflits d'intérêt en ce qui a trait à ce projet de recherche.

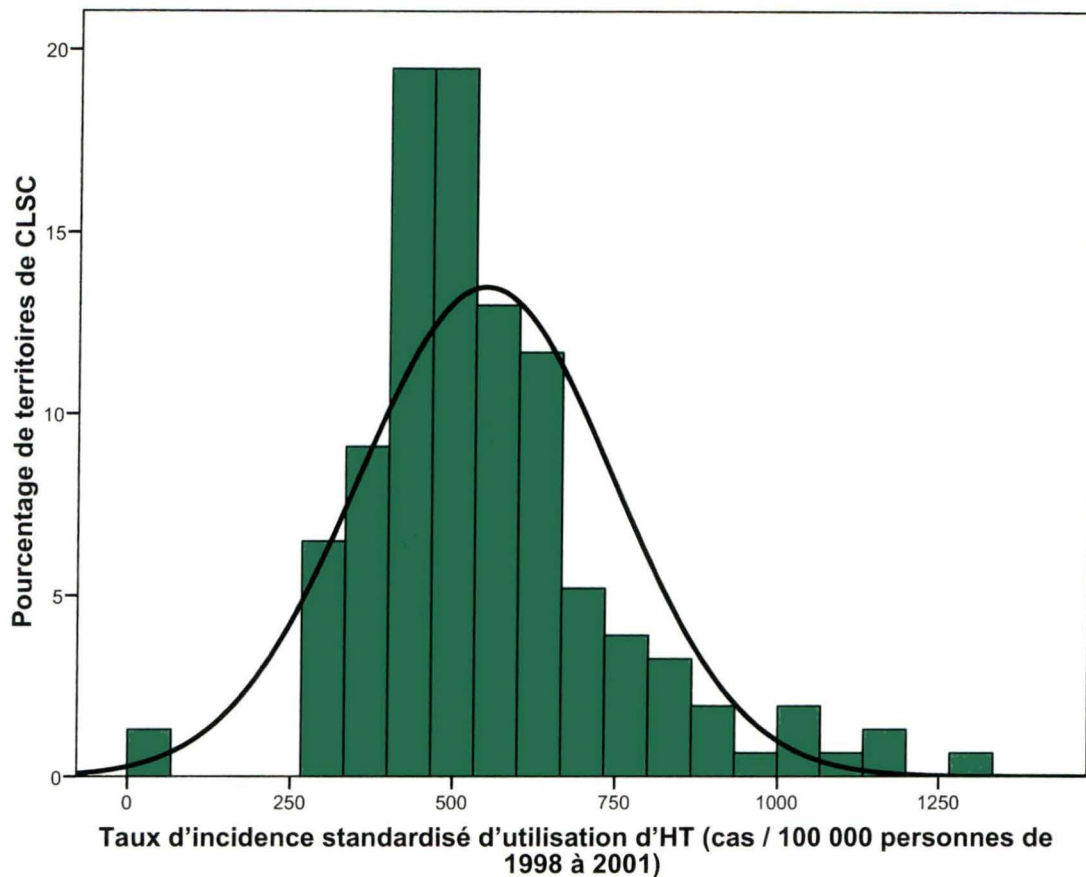


## Chapitre 5 : Résultats

### 5.1 Statistiques descriptives

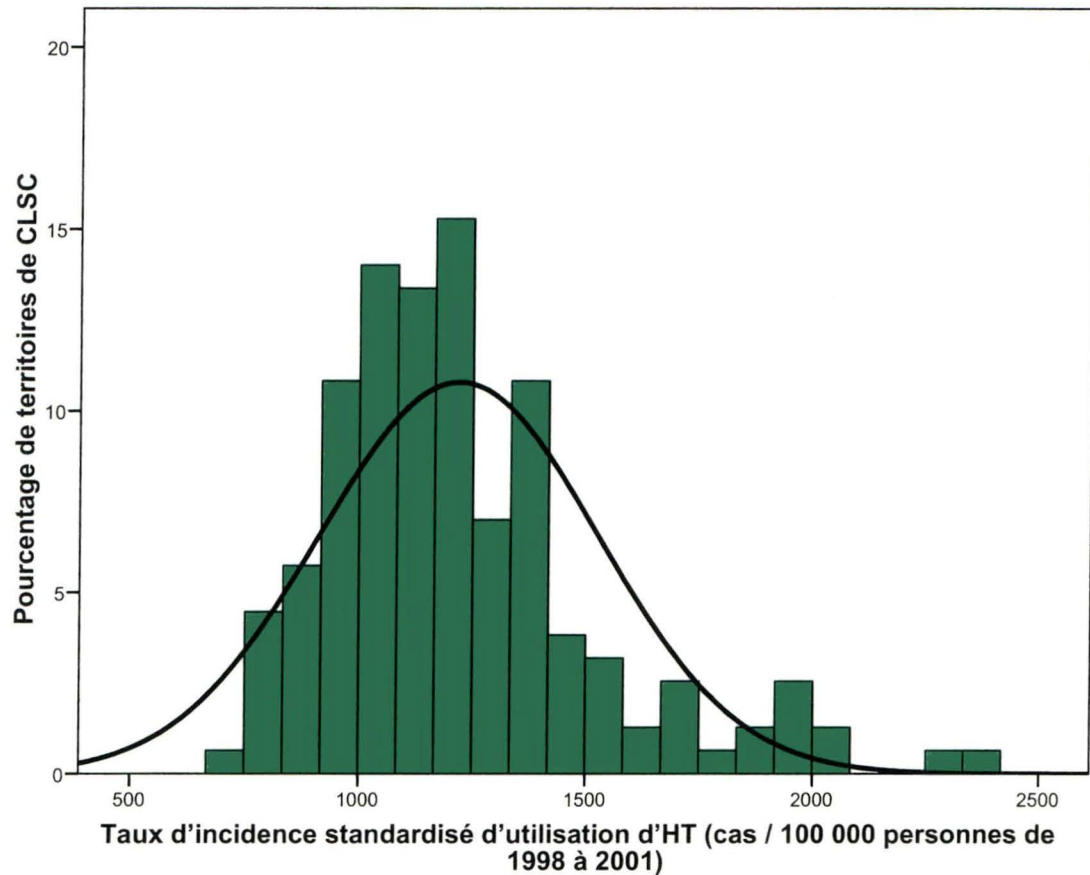
#### 5.1.1 Taux d'incidence standardisés d'utilisation d'HT

Il y a 154 territoires de CLSC pour lesquels le taux d'incidence standardisé de l'utilisation des HT chez les hommes entre 1998 et 2001 est disponible. L'histogramme de la distribution des taux d'incidence se retrouve à la figure 6. Deux territoires ont un taux d'incidence nul, il s'agit des CLSC de Caniapiscau et de la Baie-James. Ces taux nuls, présents seulement chez les hommes, s'expliquent par la faible population inscrite au régime public d'assurance médicaments se retrouvant sur ces territoires, soit respectivement 576 et 1 284 hommes. En excluant ces deux territoires, le taux d'incidence le plus faible se retrouve sur le territoire de Saint-Jean-sur-Richelieu-Saint-Luc en Montérégie avec une valeur de 278,23 cas / 100 000 personnes entre 1998 et 2001. Le territoire de CLSC avec le taux d'incidence le plus élevé est celui de Bellechasse dans la région de Chaudière-Appalaches avec une valeur de 1 267,53 cas / 100 000 personnes sur quatre ans. Le taux d'incidence moyen parmi tous les territoires de CLSC est de  $548,99 \pm 197,15$  cas / 100 000 personnes entre 1998 et 2001 (moyenne  $\pm$  écart-type). Les territoires avec les taux les plus élevés se situent principalement dans les régions de Chaudière-Appalaches et du Bas-Saint-Laurent.



**Figure 6 :** Histogramme de la distribution du taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes) par territoire de CLSC chez les hommes de 1998 à 2001 pour 154 territoires de CLSC étudiés.

Chez les femmes, il y a 157 territoires de CLSC pour lesquels le taux d'incidence standardisé de l'utilisation des HT entre 1998 et 2001 est disponible. L'histogramme de la distribution des taux d'incidence se retrouve à la figure 7. Le taux le plus faible est de 726,82 cas / 100 000 personnes entre 1998 et 2001 et se retrouve sur le territoire du CLSC de Granby-Shefford-Bromont en Montérégie. Le territoire de CLSC avec le taux d'incidence le plus élevé est celui de Les Basques (Bas-Saint-Laurent) avec une valeur de 2 395,36 cas / 100 000 personnes sur quatre ans. Le taux d'incidence moyen parmi tous les territoires de CLSC est de  $1\,219,13 \pm 307,99$  cas / 100 000 personnes entre 1998 et 2001. Les territoires avec les taux les plus élevés se situent principalement dans les régions du Bas-Saint-Laurent, de Chaudière-Appalaches et de la Côte-Nord.



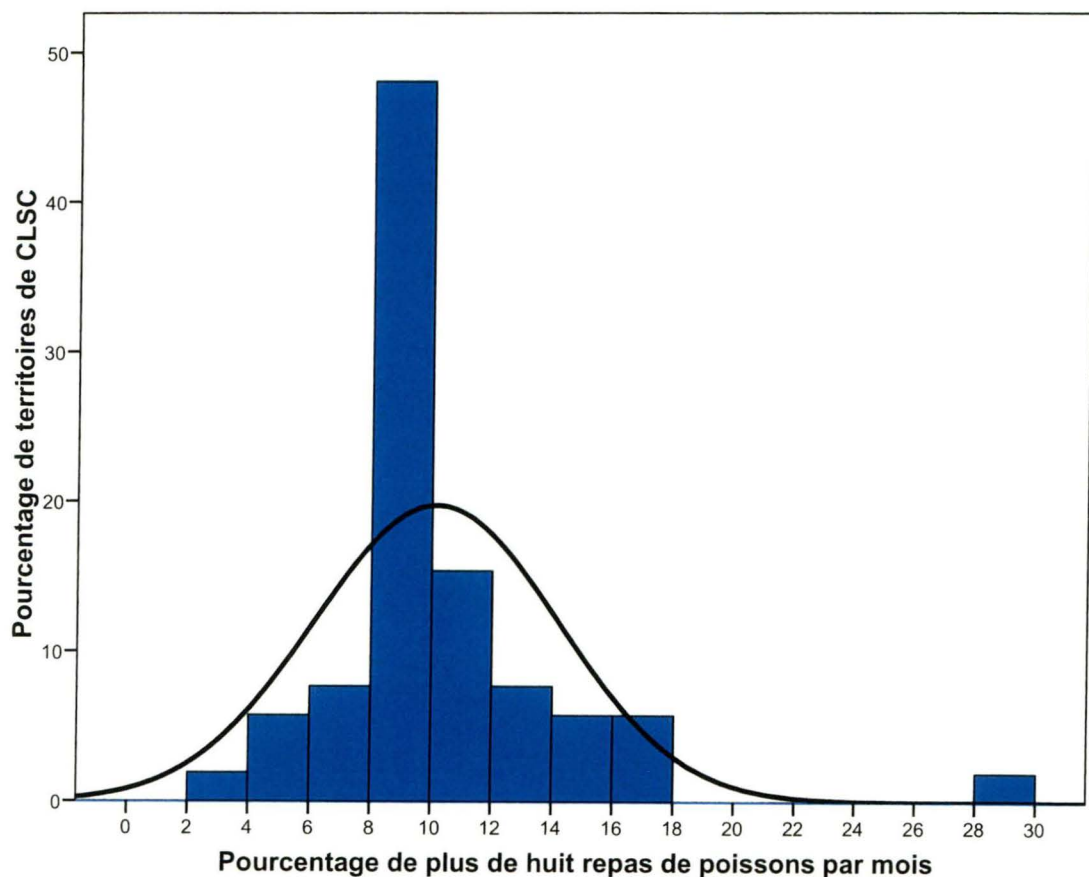
**Figure 7 :** Histogramme de la distribution du taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes) par territoire de CLSC chez les femmes de 1998 à 2001 pour 157 territoires de CLSC étudiés.

## 5.1.2 Proportion de grands consommateurs de poissons et de fruits de mer

### 5.1.2.1 Poissons

Pour chacun des 52 territoires de CLSC étudiés, en moyenne  $10,15 \pm 4,04$  % des hommes consomment plus de huit repas de poissons sur une période d'un mois. Les résultats pour cette classe de consommation varient selon les territoires de CLSC, entre 3,03 % et 29,31 % et se retrouvent à la figure 8. Le territoire de CLSC avec la plus forte proportion de grands consommateurs de poissons est celui des Îles-De-La-Madeleine (29,31 %). Il s'agit certes d'une donnée extrême mais elle est plausible puisque ce territoire est situé dans le golfe du St-Laurent et comporte des

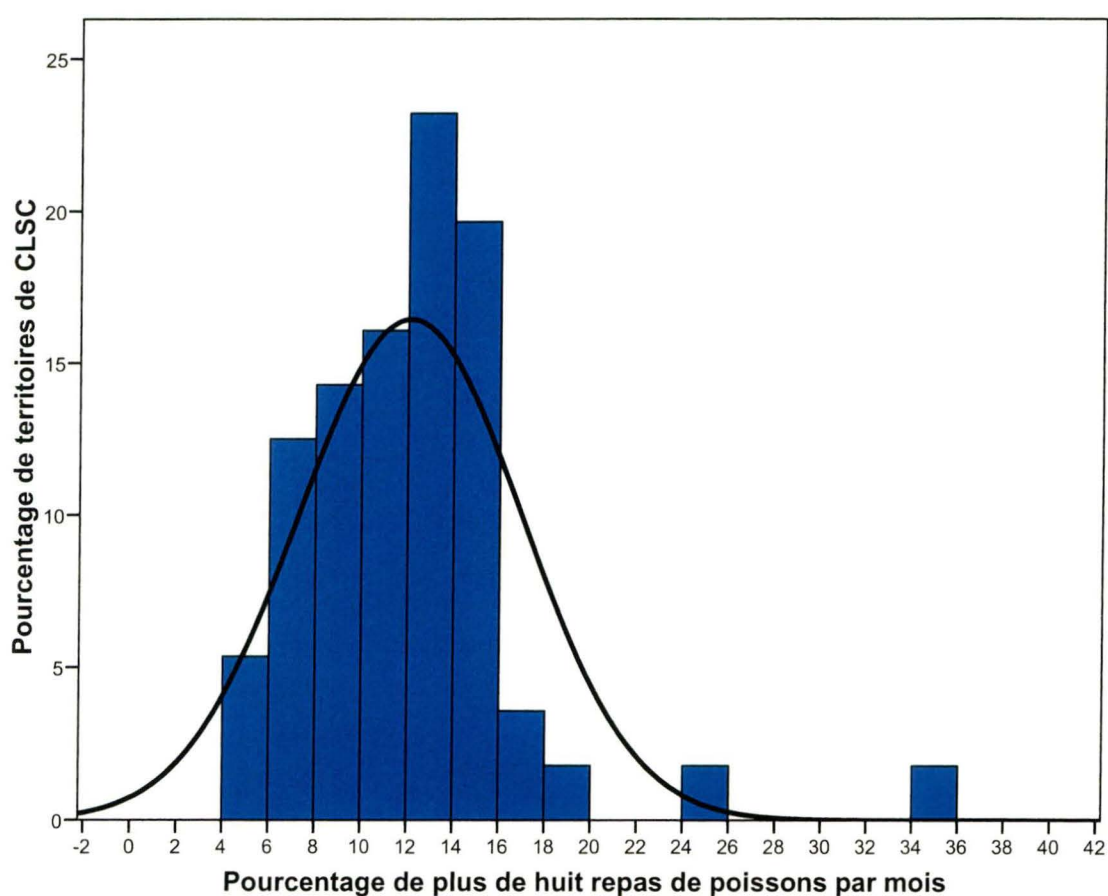
communautés de pêcheurs. Les CLSC pour lesquels 15 % et plus des hommes mangent plus de huit repas de poissons par mois sont majoritairement situés dans les régions de la Gaspésie-Îles-De-La-Madeleine et de la Côte-Nord. Alors que le territoire de CLSC avec la plus faible proportion de grands consommateurs de poissons est Minganie (3,03 %). La distribution géographique de la proportion de grands consommateurs de poissons chez les hommes est cartographiée à l'annexe 4.



**Figure 8 :** Histogramme de la distribution de la proportion de consommateurs de poissons par territoire de CLSC en 1995 pour 52 territoires de CLSC étudiés.

Chez les femmes, les 56 territoires de CLSC étudiés ont en moyenne  $12,11 \pm 4,85$  % des répondantes qui consomment plus de huit repas de poissons mensuellement. Les résultats pour cette classe de consommation varient selon les territoires de CLSC entre 4,17 % et 34,85 % et se retrouvent à la figure 9. Comme chez les hommes, le territoire de CLSC avec la plus forte proportion de grandes consommatrices de poissons est celui des Îles-De-La-Madeleine (34,85 %). Les

territoires de CLSC pour lesquels plus de 15 % des femmes mangent plus de huit repas de poissons par mois sont majoritairement situés dans les régions de la Gaspésie-Îles-De-La-Madeleine et de la Côte-Nord. Il y a également quelques CLSC dans la région de Montréal, soient Anjou, Lachine, Saint-Paul et Parc-Extension, pour lesquels la consommation de poissons y est également particulièrement élevée chez les femmes tel que cartographié à l'annexe 4. Le territoire de CLSC avec la plus faible proportion de grandes consommatrices de poissons est Valleyfield-Beauharnois (4,17 %).

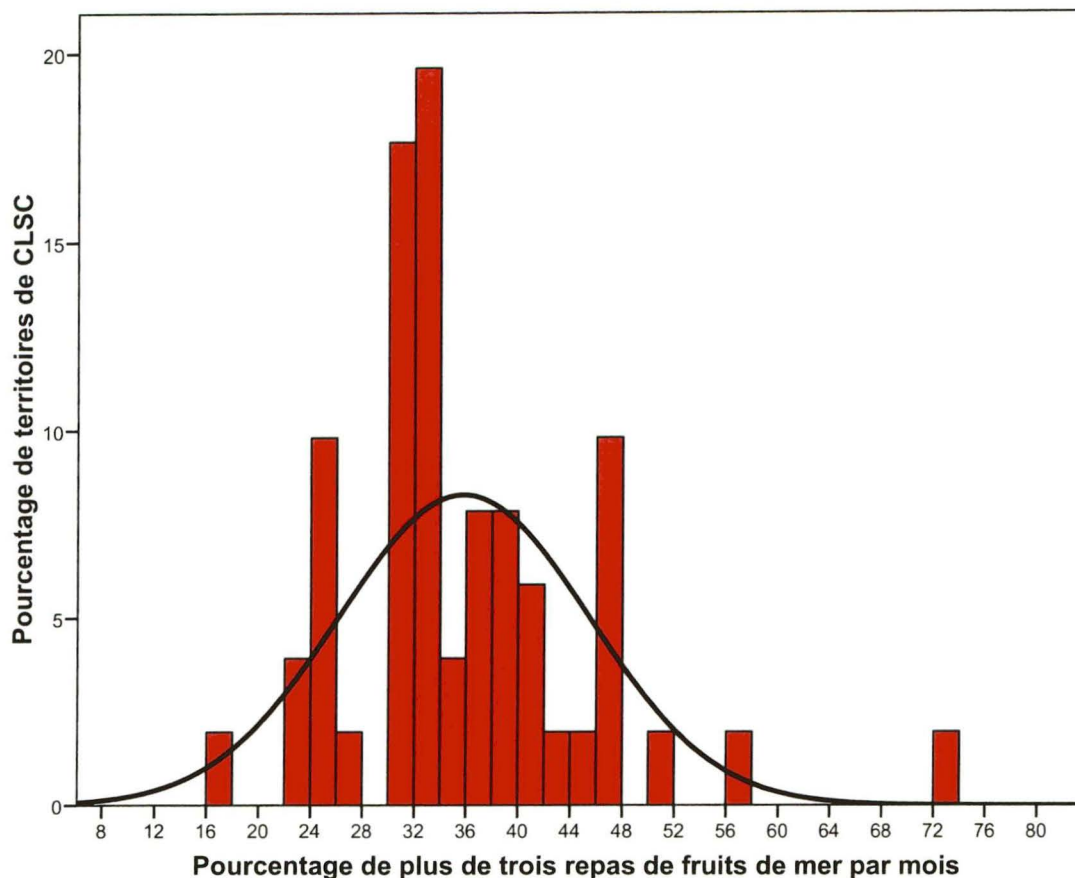


**Figure 9 :** Histogramme de la distribution de la proportion de consommatrices de poissons par territoire de CLSC en 1995 pour 56 territoires de CLSC étudiés.

### 5.1.2.2 Fruits de mer

Pour les hommes, ils sont en moyenne  $35,79 \pm 9,64$  % à consommer trois repas et plus de fruits de mer par mois. Ces résultats varient selon les 51 territoires de CLSC entre 17,46 % et 73,68 % et sont illustrés à la figure 10.

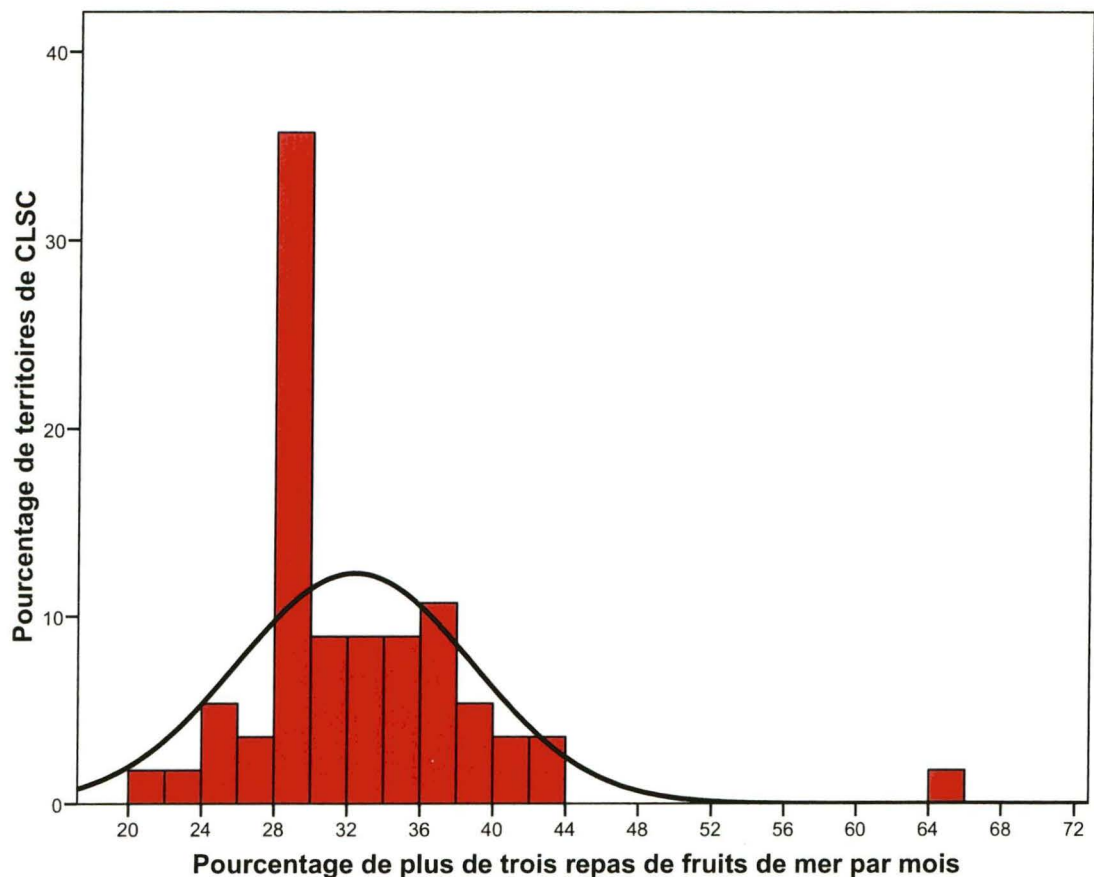




**Figure 10 :** Histogramme de la distribution de la proportion de consommateurs de fruits de mer par territoire de CLSC en 1995 pour 51 territoires de CLSC étudiés.

Le territoire de CLSC avec la plus forte proportion de grands consommateurs de fruits de mer est celui de Lac-Saint-Louis (73,68 %). Après vérification, cette donnée extrême n'est pas due à une erreur de saisie. Les territoires de CLSC pour lesquels plus de 40 % des hommes mangent trois repas de fruits de mer et plus par mois sont majoritairement situés dans les régions de la Gaspésie-Îles-De-La-Madeleine, de la Côte-Nord et de Montréal tel que cartographié à l'annexe 5. Le territoire de CLSC avec la plus faible proportion de grands consommateurs de fruits de mer est Valleyfield-Beauharnois (17,46 %).

En ce qui concerne les femmes, elles sont en moyenne  $32,40 \pm 6,49$  % à consommer trois repas et plus de fruits de mer sur une période d'un mois. Les résultats pour cette classe de consommation se répartissent selon les 56 territoires de CLSC entre 21,54 % et 65,15 % et sont rapportés à la figure 11.

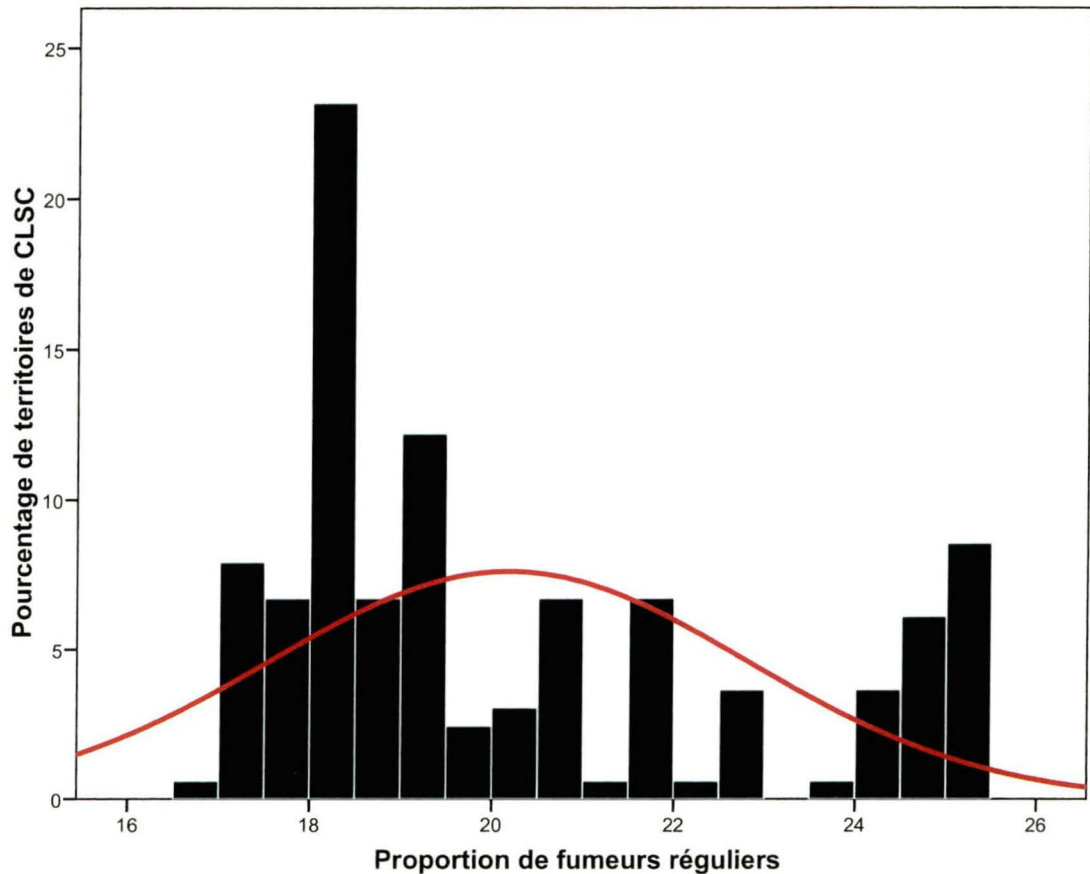


**Figure 11 :** Histogramme de la distribution de la proportion de consommatrices de fruits de mer par territoire de CLSC en 1995 pour les 56 territoires de CLSC étudiés.

Le territoire de CLSC avec la plus forte proportion de grandes consommatrices de fruits de mer est celui des Îles-De-La-Madeleine (65,15 %). Les territoires de CLSC pour lesquels plus de 40 % des femmes mangent trois repas de fruits de mer et plus par mois sont majoritairement situés dans les régions de la Gaspésie-Îles-De-La-Madeleine et de la Côte-Nord tel que cartographié à l'annexe 5. Le territoire de CLSC avec la plus faible proportion de grandes consommatrices de fruits de mer est Verdun (21,54 %).

### 5.1.3 Proportion de fumeurs réguliers

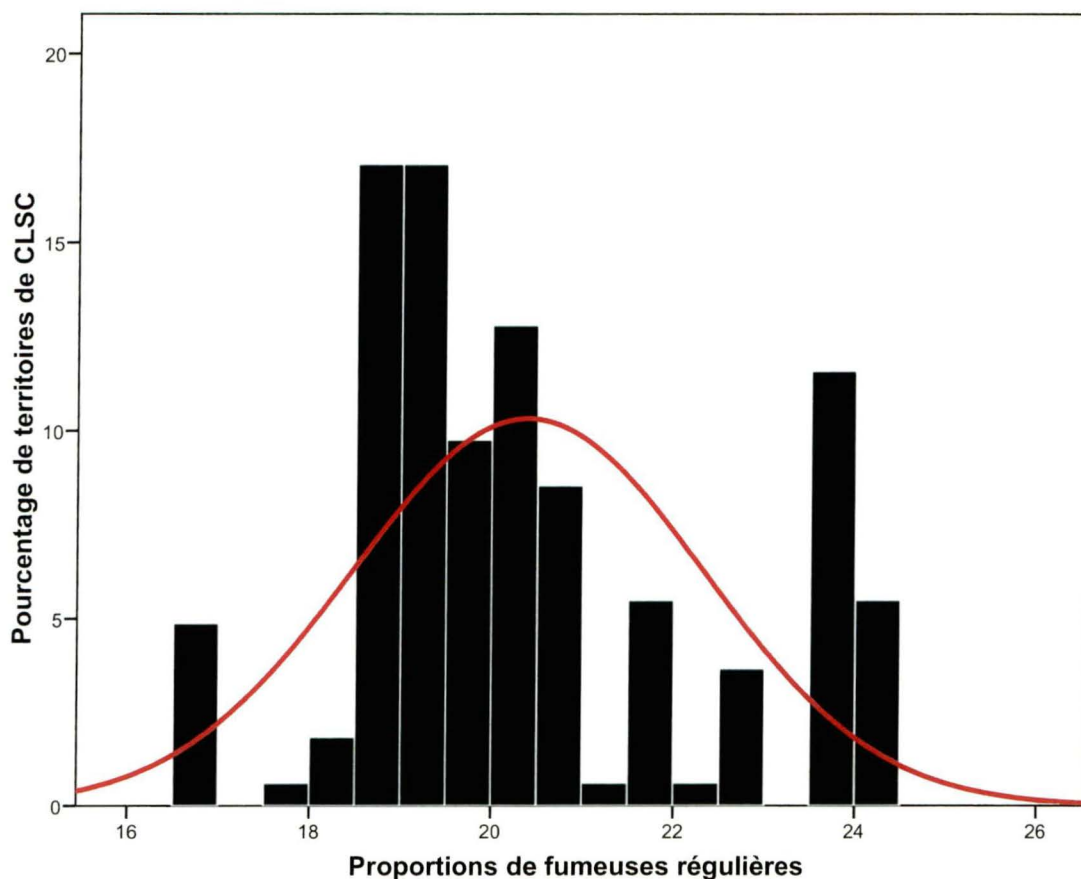
Les données transmises sur le tabac étaient disponibles sur une base de régions administratives et sont rapportées à l'annexe 6. Elles ont permis d'estimer la proportion de fumeurs réguliers pour 165 territoires de CLSC et la distribution est illustrée aux figures 12 et 13 pour les hommes et les femmes respectivement.



**Figure 12 :** Histogramme de la distribution de la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC en 1998 pour les 165 territoires de CLSC étudiés.

Pour les hommes, la proportion de fumeurs réguliers pour l'ensemble des territoires de CLSC du Québec est en moyenne de  $20,18 \pm 2,62$  %. Le CLSC avec la proportion la plus faible est celui du Lac-Saint-Louis avec 16,82 % des hommes qui fument. Les CLSC avec la proportion de fumeurs la plus élevée sont tous ceux inclus dans la région administrative de l'Outaouais avec 25,10 % des hommes fumeurs (Gatineau, Aylmer, Pontiac, Les Collines-de-l'Outaouais, Des Forestiers, Vallée-de-la-Lièvre et Petite-Nation).





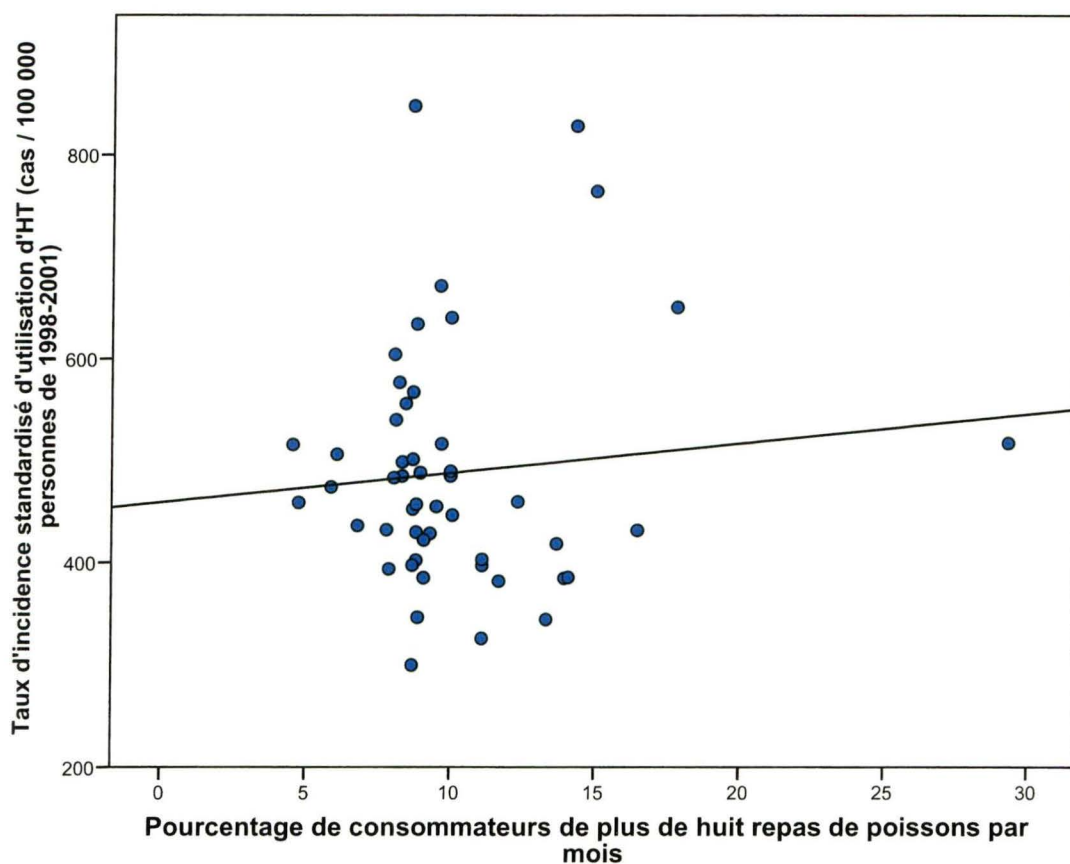
**Figure 13 :** Histogramme de la distribution de la proportion de fumeuses régulières par territoire de CLSC en 1998 pour les 165 territoires de CLSC étudiés.

Pour les femmes, elles sont en moyenne  $20,39 \pm 1,93$  % à se déclarer fumeuse pour l'ensemble des territoires de CLSC du Québec. Les CLSC avec la plus faible proportion de fumeuses sont tous ceux inclus dans la région administrative de la Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine avec 16,80 % des femmes qui fument quotidiennement (Bonaventure, Pabok, Gaspé, Grande-Vallée, Îles-De-La-Madeleine, Murdochville, Denis-Riverin et Avignon). Les trois CLSC avec la proportion de fumeuses la plus élevée (24,40 %) sont situés dans la région administrative de Lanaudière. Il s'agit des CLSC d'Autray, de Matawinie et de Montcalm.

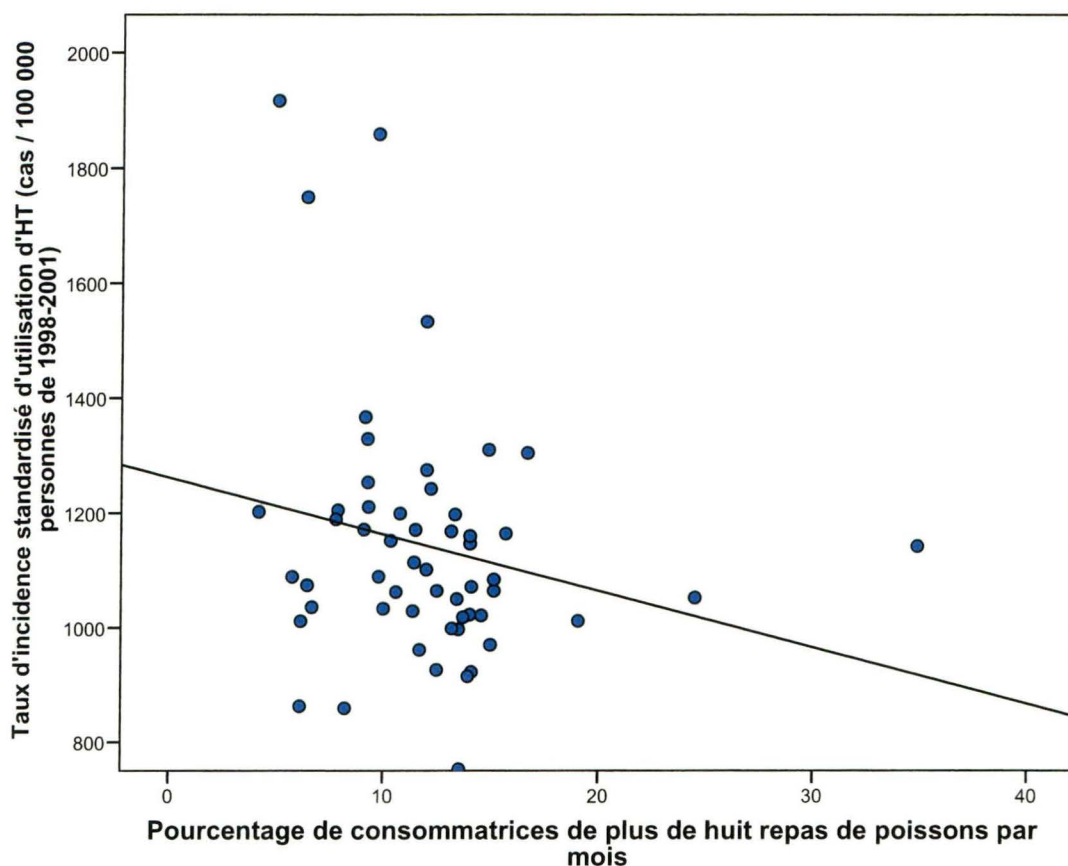
## 5.2 Analyses bivariées

### 5.2.1 Relation entre la proportion de grands consommateurs de poissons et le taux d'incidence d'utilisation des HT

Les diagrammes de dispersion entre le taux d'incidence d'utilisation des HT et la proportion de grands consommateurs de poissons se retrouvent aux figures 14 et 15 pour les hommes et les femmes respectivement.



**Figure 14 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grands consommateurs de poissons par territoire de CLSC.



**Figure 15 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grandes consommatrices de poissons par territoire de CLSC.

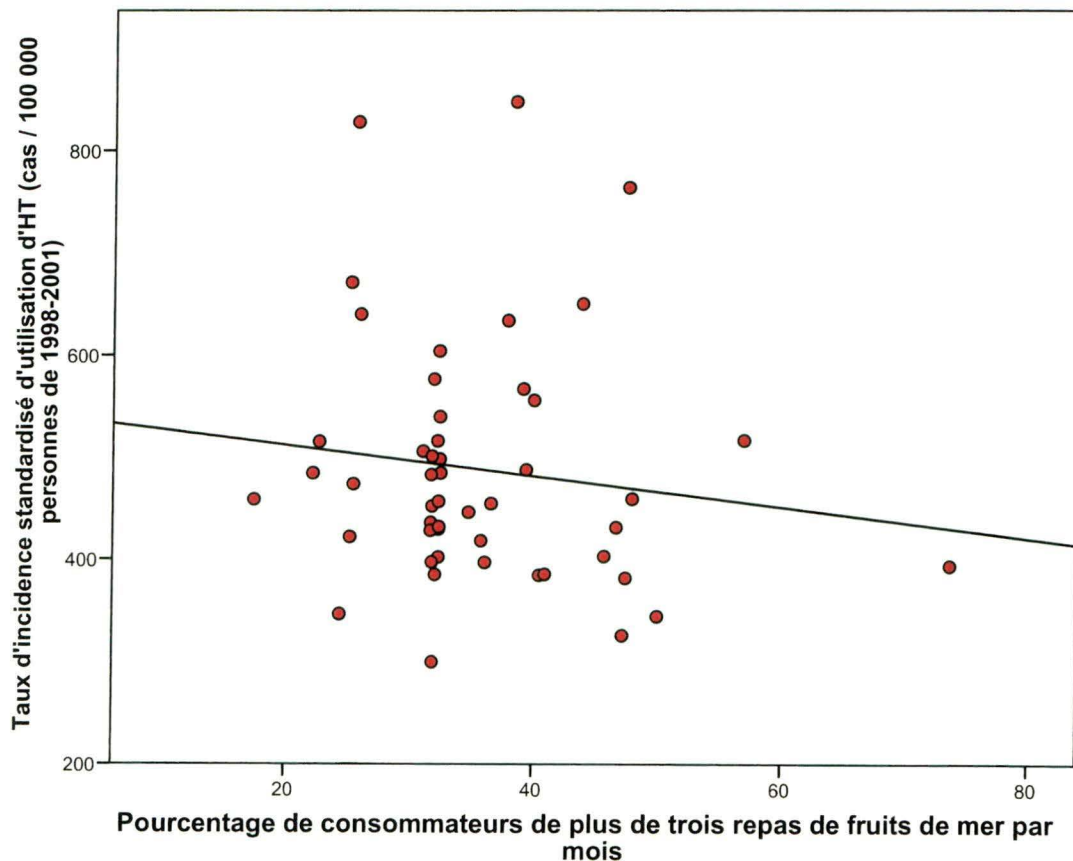
Les coefficients de corrélation sont présentés au tableau 5. Ils sont non significatifs. Il y a une tendance de relation monotone inverse ( $r_{\text{Spearman}} = -0,262$ ) chez les femmes puisque le coefficient de corrélation de Spearman est à la limite du seuil de signification fixé à 0,05.

**Tableau 5 :** Corrélation entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de grands consommateurs de poissons.

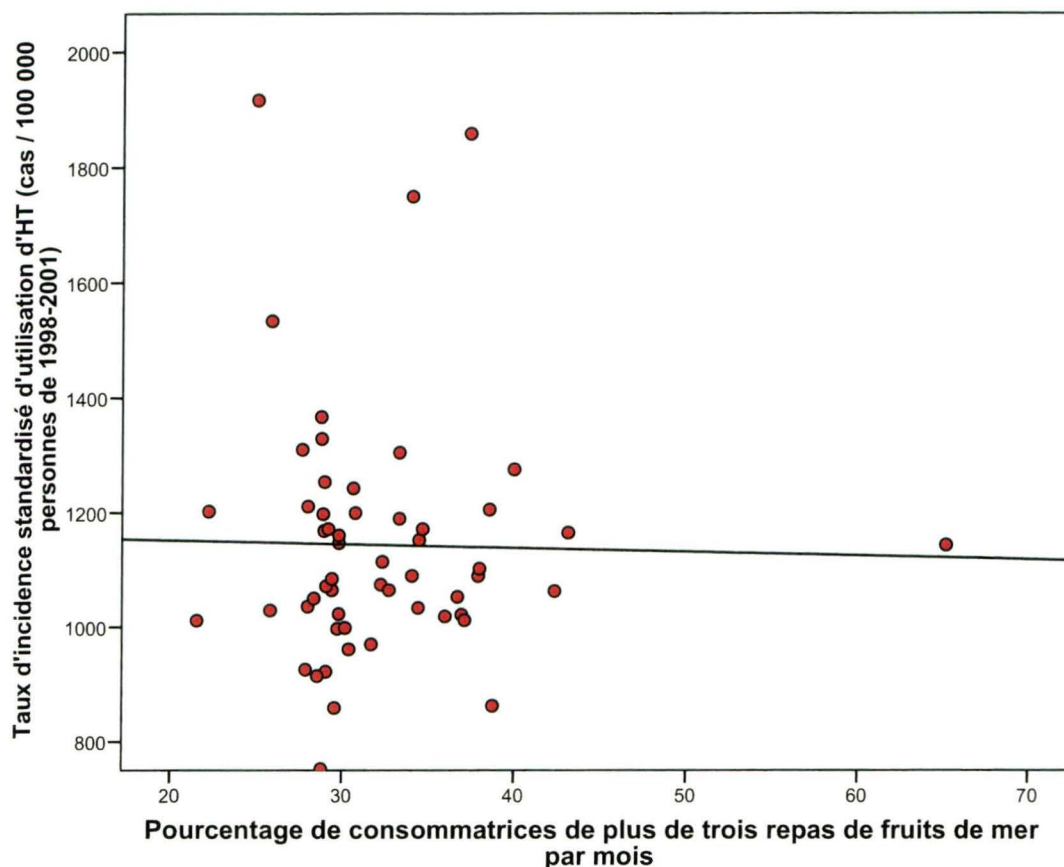
Sexe	Hommes	Coefficient de corrélation de Pearson	0,095
		$p$	0,511
		$n$	50
		Coefficient de corrélation de Spearman	-0,138
		$p$	0,338
		$n$	50
	Femmes	Coefficient de corrélation de Pearson	-0,219
		$p$	0,108
		$n$	55
		Coefficient de corrélation de Spearman	-0,262
		$p$	0,053
		$n$	55

### 5.2.2 Relation entre la proportion de grands consommateurs de fruits de mer et le taux d'incidence d'utilisation des HT

Les diagrammes de dispersion entre le taux d'incidence de l'utilisation des HT et la proportion de grands consommateurs de fruits de mer apparaissent aux figures 16 et 17 pour les hommes et les femmes respectivement.



**Figure 16 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grands consommateurs de fruits de mer par territoire de CLSC.



**Figure 17 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de grandes consommatrices de fruits de mer par territoire de CLSC

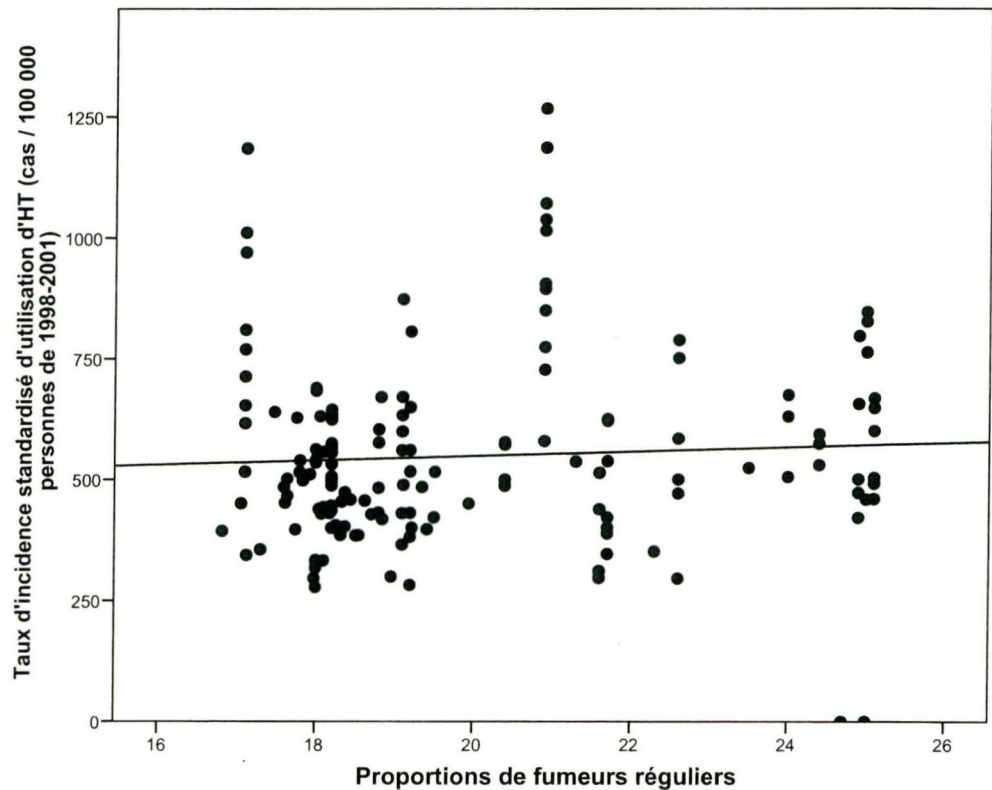
Les coefficients de corrélations sont présentés au tableau 6. Ils sont non significatifs.

**Tableau 6 :** Corrélations entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de grands consommateurs de fruits de mer.

Sexe	Hommes	Coefficient de corrélation de Pearson	-0,126
		<i>p</i>	0,329
		<i>n</i>	49
	Femmes	Coefficient de corrélation de Spearman	-0,134
		<i>p</i>	0,358
		<i>N</i>	49
		Coefficient de corrélation de Pearson	-0,20
		<i>p</i>	0,883
		<i>N</i>	55
		Coefficient de corrélation de Spearman	-0,23
		<i>p</i>	0,870
		<i>n</i>	55

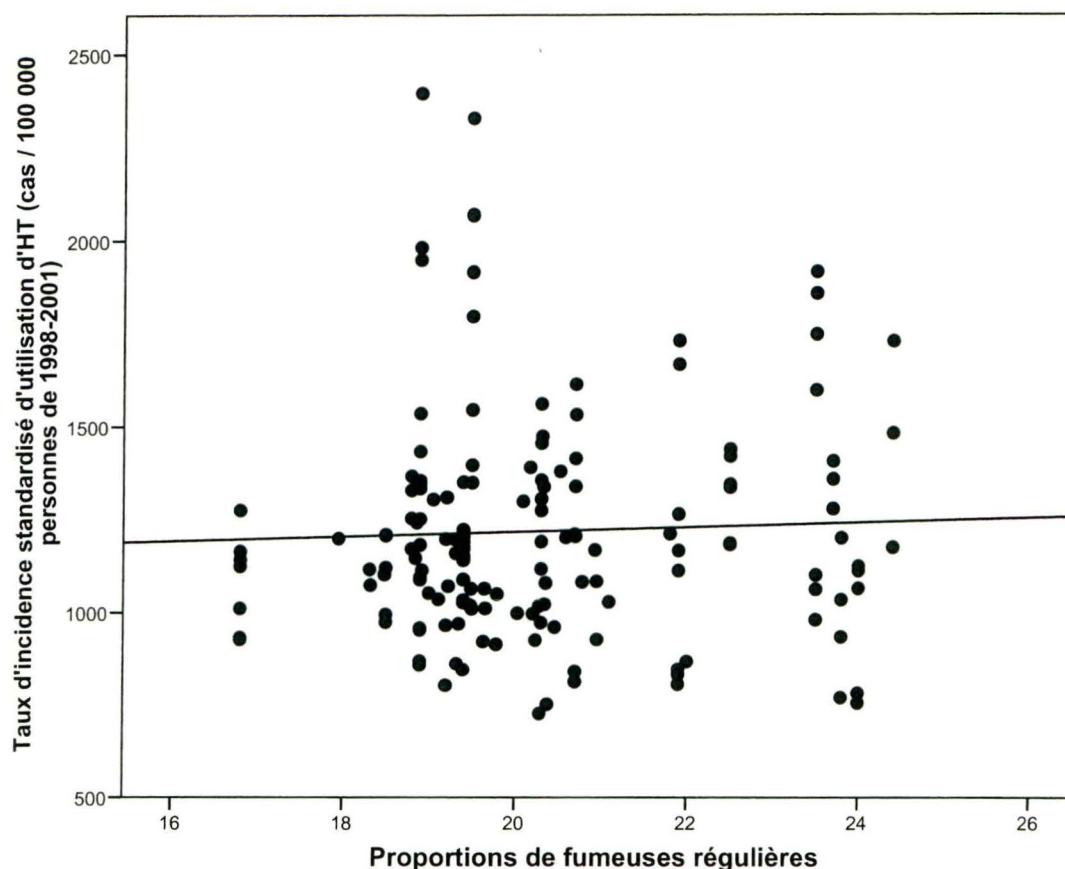
### 5.2.3 Relation entre la proportion de fumeurs réguliers et le taux d'incidence d'utilisation des HT

Les diagrammes de dispersion entre le taux d'incidence d'utilisation des HT et la proportion de fumeurs réguliers sont présentés aux figures 18 et 19 pour les hommes et les femmes respectivement.



**Figure 18 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC.





**Figure 19 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeuses régulières par territoire de CLSC.

Les coefficients de corrélations sont présentés au tableau 7. Ils sont non significatifs chez les hommes, et ce, même en excluant les territoires de Caniapiscau et de la Baie-James (pour lesquels l'incidence est de zéro). Les coefficients de corrélations sont également non significatifs chez les femmes.

**Tableau 7 :** Corrélations entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de fumeurs réguliers.

Sexe	Tous les territoires	Coefficient de corrélation de Pearson	0,057
		<i>p</i>	0,479
		<i>n</i>	154
		Coefficient de corrélation de Spearman	0,102
		<i>p</i>	0,208
		<i>n</i>	154
	Hommes	Coefficient de corrélation de Pearson	0,140
		<i>p</i>	0,086
		<i>n</i>	152
	Sans Caniapiscou et Baie-James	Coefficient de corrélation de Spearman	0,139
		<i>p</i>	0,088
		<i>n</i>	152
	Femmes	Coefficient de corrélation de Pearson	0,038
		<i>p</i>	0,638
		<i>n</i>	157
		Coefficient de corrélation de Spearman	0,045
		<i>p</i>	0,572
		<i>n</i>	157

## 5.3 Modèles de régression linéaire multiple

Deux modèles de régression linéaire multiple, un pour chaque sexe, ont été ajustés aux données pour étudier l'effet simultané des variables indépendantes sur le taux d'incidence d'utilisation d'HT.

Comme le rapporte le tableau 8, l'inclusion d'une variable d'interaction (Proportion de grands consommateurs de fruits de mer \* Proportion de fumeurs réguliers) dans les modèles est impossible puisqu'elle entraîne un grave problème de colinéarité.

**Tableau 8:** Colinéarité statistique entre les différentes variables indépendantes à la suite de l'ajout d'une variable d'interaction.

Variables		VIF*
Sexe	Proportion de grands consommateurs de poissons	1,518
	Proportion de grands consommateurs de fruits de mer	77,575
	Proportion de fumeurs réguliers	14,626
	(Proportion de grands consommateurs de fruits de mer X Proportion de fumeurs réguliers)	93,938
	Proportion de grandes consommatrices de poissons	1,724
	Proportion de grandes consommatrices de fruits de mer	105,771
	Proportion de fumeuses régulières	21,761
	(Proportion de grandes consommatrices de fruits de mer X Proportion de fumeuses régulières)	99,462

\* variance inflation factor



La lecture du tableau 9 indique toutefois l'absence de colinéarité pour les deux modèles en l'absence du terme d'interaction.

**Tableau 9 :** Colinéarité statistique entre les différentes variables indépendantes.

Variables		VIF*
Sexe	Hommes Proportion de grands consommateurs de poissons	1,507
	Proportion de grands consommateurs de fruits de mer	1,417
	Proportion de fumeurs réguliers	1,080
Femmes	Proportion de grandes consommatrices de poissons	1,557
	Proportion de grandes consommatrices de fruits de mer	1,449
	Proportion de fumeuses régulières	1,153

\* variance inflation factor

Le tableau 10 présente les résultats des deux modèles de régression linéaire multiple. Tant pour les hommes que pour les femmes, la seule variable explicative statistiquement significative est la proportion de fumeurs réguliers.

**Tableau 10 :** Coefficients de régression issus de modèles de régression linéaire multiple ayant comme variable dépendante le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001).

Variables		Bêta	p
Sexe	Hommes (n = 49) Proportion de grands consommateurs de poissons	1,832	0,695
	Proportion de grands consommateurs de fruits de mer	-2,119	0,245
	Proportion de fumeurs réguliers	31,691	<0,001*
	Femmes (n = 55) Proportion de grandes consommatrices de poissons	-8,468	0,243
	Proportion de grandes consommatrices de fruits de mer	5,832	0,265
	Proportion de fumeuses régulières	49,819	0,013*

\* Significatif au seuil de cinq 5 %.

La réduction de ces modèles mène à deux équations ne contenant que la proportion de fumeurs réguliers, tel que rapporté au tableau 11.

**Tableau 11 :** Modèles réduits de régression linéaire ayant comme variable dépendante le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001).

Variables		Bêta	p
Sexe	Hommes (n = 49) Proportion de fumeurs réguliers	32,255	<0,001*
	Femmes (n = 55) Proportion de fumeuses régulières	53,180	0,004*

\* Significatif au seuil de 5 %.

Le retrait des variables relatives à la proportion de grands consommateurs de poissons et de fruits de mer n'entraîne pas de changements importants au niveau des coefficients de régression. Ceci indique que ces variables ne sont pas des facteurs confondants dans la relation entre la proportion de fumeurs réguliers et le taux d'incidence d'utilisation d'HT.

Le tableau 7 a déjà montré l'absence de corrélation statistiquement significative entre la proportion de fumeurs réguliers et le taux d'incidence d'utilisation

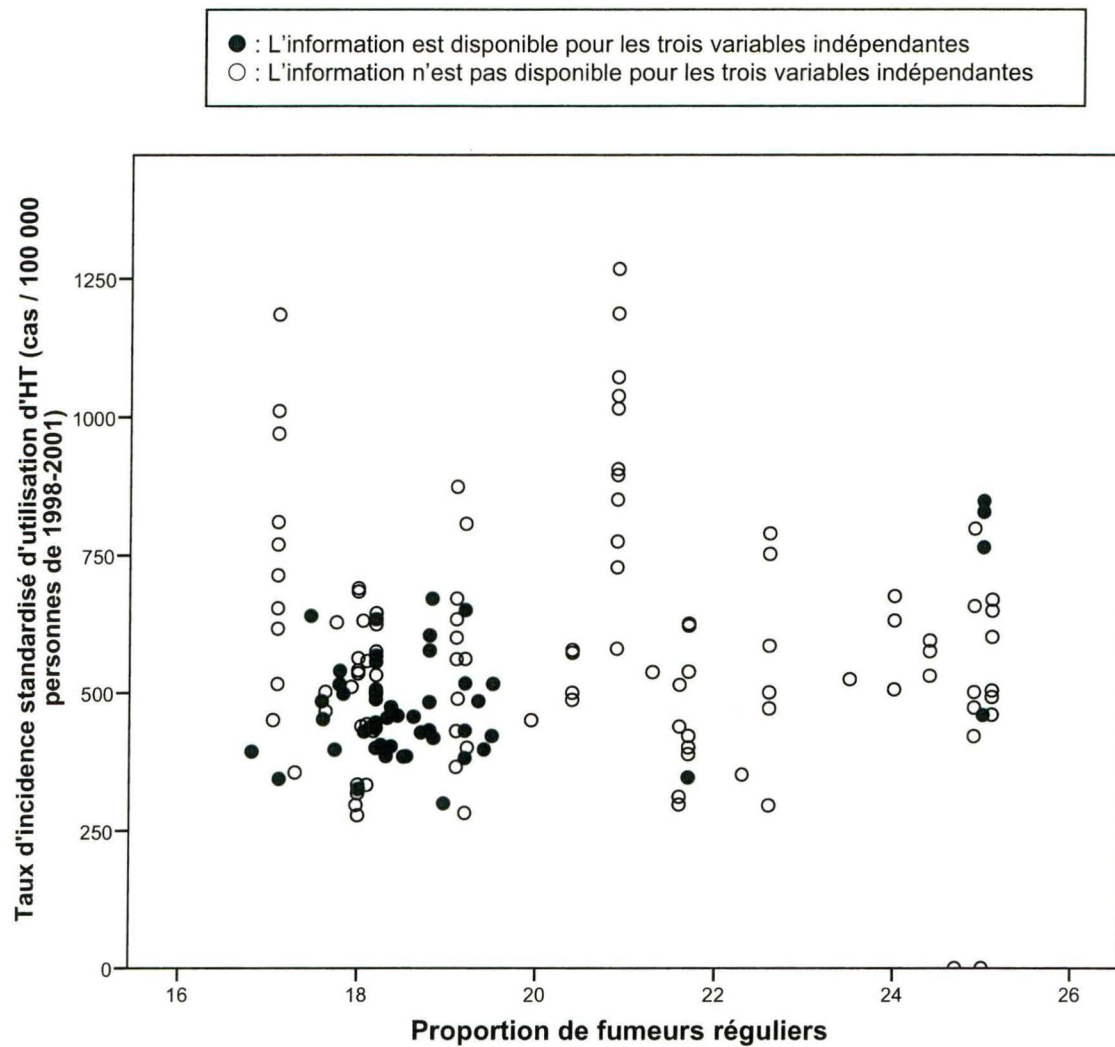
d'HT. Ce résultat reposait toutefois sur un échantillon de 152 territoires de CLSC chez les hommes et de 157 territoires chez les femmes. Le tableau 12 présente les analyses bivariées restreintes aux 49 et 55 territoires de CLSC utilisés pour les modèles de régression chez les hommes et les femmes respectivement. Il s'agit des territoires pour lesquels l'information est disponible pour les trois variables indépendantes (consommation de poissons, consommation de fruits de mer et proportion de fumeurs réguliers). Lorsque limité à ce sous-échantillon, la corrélation entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT et la proportion de fumeur réguliers devient statistiquement significative chez les hommes comme chez les femmes.

**Tableau 12 :** Corrélations entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et les trois variables indépendantes pour le sous-échantillon de territoires inclus dans l'analyse de régression multiple.

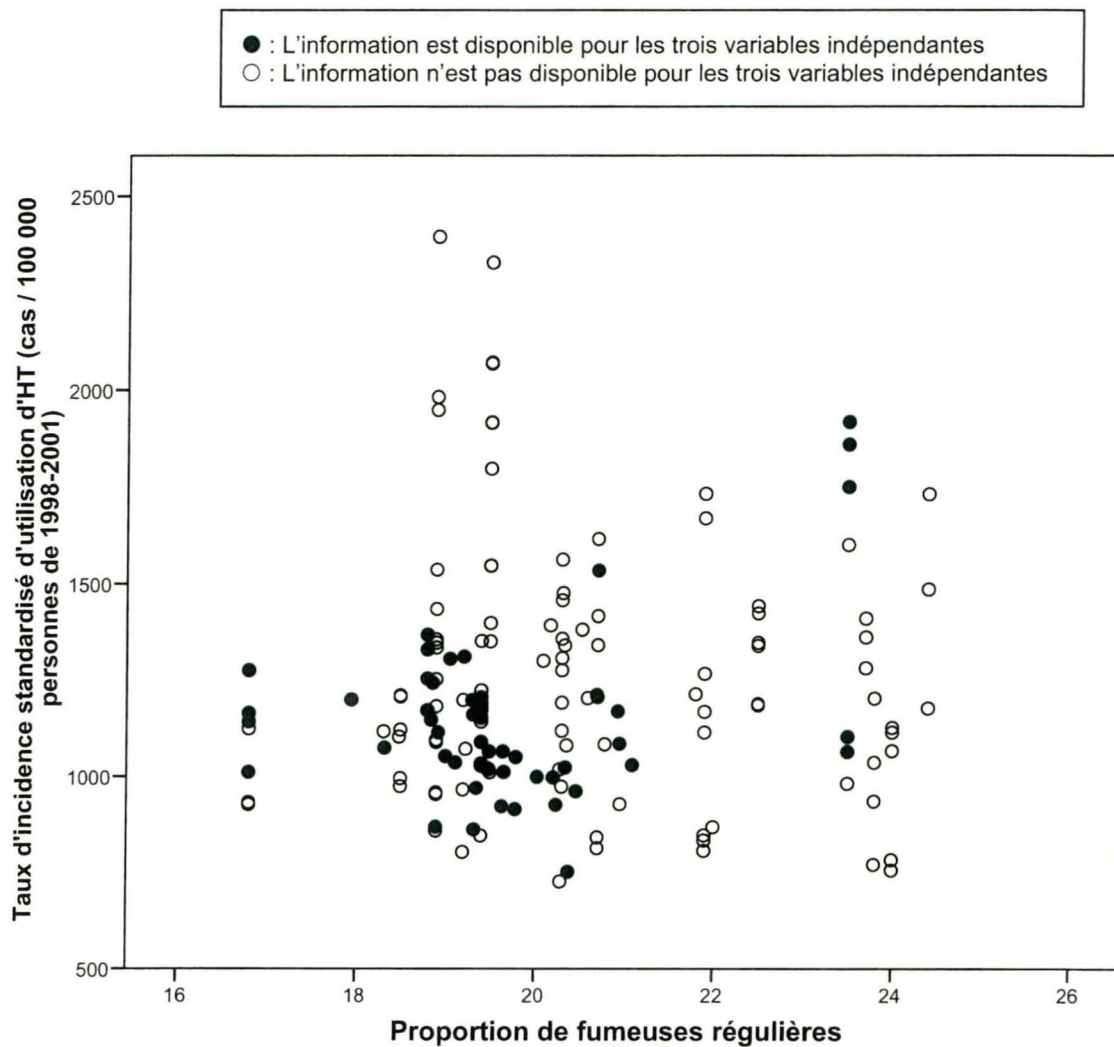
<b>Sexe</b>	<b>Variable</b>		
Hommes	Proportion de grands consommateurs de poissons	Coefficient de corrélation de Pearson	0,095
		<i>p</i>	0,516
		<i>n</i>	49
	Proportion de grands consommateurs de fruits de mer	Coefficient de corrélation de Pearson	-0,126
		<i>p</i>	0,389
		<i>n</i>	49
	Proportion de fumeurs réguliers	Coefficient de corrélation de Pearson	0,529
		<i>p</i>	<0,001*
		<i>n</i>	49
Femmes	Proportion de grandes consommatrices de poissons	Coefficient de corrélation de Pearson	-0,219
		<i>p</i>	0,108
		<i>n</i>	55
	Proportion de grandes consommatrices de fruits de mer	Coefficient de corrélation de Pearson	-0,020
		<i>p</i>	0,883
		<i>n</i>	55
	Proportion de fumeuses régulières	Coefficient de corrélation de Pearson	0,378
		<i>p</i>	0,004*
		<i>n</i>	55

\* Significatif au seuil de 5 %.

Pour la relation entre le taux d'incidence d'utilisateurs d'HT et la proportion de fumeurs réguliers, les sous-échantillons pour lesquels l'information est disponible pour les trois variables indépendantes sont représentés à l'aide de cercles foncés dans les figures 20 et 21 pour les hommes et les femmes respectivement.



**Figure 20 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC.



**Figure 21 :** Diagramme de dispersion illustrant le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) en fonction de la proportion de fumeuses régulières par territoire de CLSC.

## Chapitre 6 : Discussion

Le cœur de cette section consiste à revenir sur la méthode utilisée afin de vérifier chacune des hypothèses de recherche. Les résultats de la recherche d'une association, toujours par territoires de CLSC, seront abordés dans l'ordre entre les taux d'incidence d'utilisateurs d'HT et la proportion de grands consommateurs de poissons, la proportion de grands consommateurs de fruits de mer et la proportion de fumeurs réguliers. En ce qui concerne les résultats, il est à préciser d'emblée que la nature des variables colligées empêche toute comparaison avec les résultats des études rapportées dans la recension des écrits. Ces dernières études ayant toutes mesuré des doses internes d'exposition comme les taux de BPC plasmatiques (à l'exception de l'étude de Langer et ses collaborateurs (2007)) ou l'excrétion d'I urinaire plutôt que la consommation de poissons ou de fruits de mer tel qu'utilisés dans la présente étude comme indicateurs d'exposition. De plus, la recension des écrits présentée établissait un statut d'exposition sur une base individuelle, ce qui n'est pas le cas avec ce devis écologique. Finalement, les résultats obtenus avec les modèles de régression multiple seront discutés. Mais dans un premier temps, des éléments plus généraux seront abordés, soit le devis et les tests statistiques utilisés ainsi que la variable dépendante, c'est à dire l'estimation du taux d'incidence d'hypothyroïdie par territoires de CLSC.

Dans ce devis écologique, les variables indépendantes sont des facteurs de risques potentiels de causes d'hypothyroïdie (proportions de consommateurs de huit repas de poissons et plus par mois, de consommateurs de trois repas et plus de fruits de mer par mois et de fumeurs réguliers par territoires de CLSC) et la variable dépendante est la consommation d'HT sur ce territoire. Puisque l'unité d'analyse est une population, le lien entre l'exposition d'un individu à l'effet ne peut être démontré. Ce type d'étude ne fournit aucune donnée sur les personnes exposées aux facteurs

de risques (variables indépendantes) et celles qui possèdent les caractéristiques à l'étude (variable dépendante). Ainsi, dans cette étude écologique, il n'y a aucune information qui permette de conclure que les personnes qui consomment huit repas et plus de poissons par mois souffrent davantage d'hypothyroïdie (en proportion) que celles qui en consomment moins. Le même raisonnement est vrai pour les fumeurs ou ceux qui consomment trois repas de fruits de mer et plus par mois.

Les études écologiques sont souvent utiles à titre exploratoire pour suggérer des hypothèses, mais elles ne peuvent pas être utilisées pour tirer des conclusions sur un lien causal entre un facteur de risque et un effet sur la santé. Dans cette étude, si une corrélation positive avait été observée entre un ou plusieurs des facteurs de risques à l'étude et la proportion de consommation d'HT sur les territoires de CLSC au Québec, ceci aurait pu suggérer que l'hypothèse d'un lien possible au niveau individuel d'un effet de cette exposition sur l'augmentation du risque de souffrir d'hypothyroïdie. Cependant, il est à noter que même avec l'observation d'une telle corrélation positive, l'absence d'un tel lien n'aurait pas pu être rejetée parce que, comme déjà mentionné, il est impossible avec un devis écologique de démontrer que les personnes qui possèdent les caractéristiques à l'étude (variables indépendantes) sont celles qui possèdent l'effet d'intérêt étudié (variable dépendante). Néanmoins, une observation qui aurait été dans le sens suggéré par certaines études de cohortes et cas-témoins renforcerait la plausibilité qu'une telle relation puisse réellement exister au niveau individuel pour les facteurs de risques étudiés.

Il serait pertinent de réaliser une étude étiologique de type cas-témoins afin de vérifier les associations possibles de la consommation de poissons, de fruits de mer et la proportion de fumeurs réguliers avec l'hypothyroïdie. Puisqu'à titre d'exemple, au Japon où la consommation de poissons et de fruits de mer est très importante, l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale était de 8,4 par 10 000 naissances en 2000 (Gu et al., 2010) comparativement à 4,0 par 10 000 naissances pour la même période aux États-Unis (Hinton et al., 2010).

En ce qui concerne la recension des écrits pour les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette. Il aurait été plus judicieux d'ajouter les mots clés *tobacco* et *smoking* lors de la recherche sur *pubmed* afin de repérer des études additionnelles. Ces termes indexés dans la base de donnée *Medical Subject Heading Terms* sont spécifiques au tabagisme.

Ce projet de recherche utilise des sources de données multiples tout en contribuant à l'apport d'information inédite sur la thématique des taux de consommation de poissons et de fruits de mer en lien avec les taux d'incidence d'utilisation d'HT par territoire de CLSC. Il présente également une méthode de calcul originale afin d'obtenir la proportion de fumeurs réguliers par territoire de CLSC.

Une vérification systématique a été faite pour s'assurer de l'absence d'erreur de retranscription des taux d'incidence d'hypothyroïdie. Pour les données sur la consommation de poissons et de fruits de mer, comme elles ont été préalablement recueillies à d'autres fins, l'information disponible y est restreinte et limitée. De plus, la possibilité d'erreurs de traitement lors de la transformation de ces données est toujours omniprésente et hors de contrôle. Ceci représente une source de biais d'information. La transformation des données sur la proportion de fumeurs réguliers ayant été effectuée dans le cadre de ce projet, une vérification a été possible. Dans l'ensemble, une attention constante fut appliquée lors de la manipulation des données.

Le coefficient de corrélation de Pearson ainsi que celui non-paramétrique de Spearman ont été utilisés lors de l'analyse. Ce choix est justifié puisque le coefficient de corrélation de Pearson sert à vérifier l'existence d'une relation entre deux distributions en quantifiant l'ampleur de la relation *linéaire* entre les deux variables. Ce dernier est influencé par la distribution des données alors que le coefficient de corrélation non-paramétrique de Spearman permet d'estimer l'association, non pas entre les données elles-mêmes, mais entre leurs rangs. Cela permet d'observer s'il y a présence d'une relation *monotone* entre deux variables.

Tel que mentionné précédemment (se référer à la section qui traite de la puissance statistique dans le Chapitre 4 : Matériel et méthode), avec une cinquantaine de territoires, la puissance était de 83 % pour reconnaître toute corrélation supérieure à 0,40 comme étant non nulle. Cependant, plusieurs corrélations observées se sont avérées inférieures à 0,26. La puissance pour reconnaître une corrélation de 0,26 comme étant non nulle était alors de 45 %. Une telle puissance pour des corrélations de cette intensité est faible mais la signification clinique d'une association de cette ampleur l'est tout autant.

La variable dépendante est le taux d'incidence de l'hypothyroïdie qui est estimé par le taux d'incidence d'utilisation d'HT synthétiques (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC. Ce dernier est estimé à partir d'une banque de données produite par la RAMQ pour les citoyens couverts par le régime public d'assurance médicaments. Il s'agit d'un des moyens les plus précis afin de déterminer les médicaments sur ordonnance délivrés aux citoyens (Tamblyn *et al.*, 1995).

Dans le cas des HT synthétiques, il est particulièrement important de rappeler leur spécificité. Ces hormones n'étant prescrites qu'à des fins de traitement d'une hypothyroïdie, contrairement à d'autres médicaments qui peuvent parfois être utilisés à la suite de plusieurs diagnostics (ex. bêtabloquants indistinctement utilisés pour le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine, de l'arythmie ou encore de tremblements essentiels). De plus, les HT synthétiques ne sont pas disponibles en vente libre mais uniquement sur ordonnance. Ceci diminue les risques de biais d'information dans le calcul du taux d'incidence.

Par contre, d'autres médicaments peuvent également affecter la fonction thyroïdienne et induire une hypothyroïdie. Il s'agit de tablettes d'algues marines, d'agents radiographiques, d'aminogluthéthimide, d'amiodarone, de betadine® (antiseptique topique), de bexarotène, du carbonate de calcium, du carbonate de lanthane, du chrome, de colesevelam, de colestipol, de cholestyramine, de



dopamine, des expectorants (organidin®, combid®), d'hydroxyde d'aluminium, d'interféron alpha, d'interleukine-2, de l'iodure de potassium, de lansoprazole, du lithium, de perchlorate, d'oméprazole, de raloxifene, de sevelamer, de sulcrafate, de sulfate ferrique, de sunitinib, de thalidomide et enfin de thionamide (UpToDate Inc., 2010). Seul le contrôle de l'effet confondant du lithium est apparu nécessaire; la prédisposition familiale de la psychose maniaco-dépressive étant bien connue (Salokangas et McGlashan 2008).

Un biais d'information peut cependant résulter du fait que la base de données utilisée pour le calcul du taux d'incidence (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) ne couvre que les adhérents du Régime public d'assurance médicaments du Québec et non l'ensemble de la population du Québec. En 2001, le régime couvrait 46 % des femmes et 41 % des hommes au Québec. De plus, toute personne de 65 ans ou plus était automatiquement admissible au régime public d'assurance médicaments du Québec.

Les produits pharmaceutiques délivrés aux personnes âgées vivant en CHSLD ne sont pas compilés au sein du régime public d'assurance médicaments. Ceci engendre un biais d'information puisqu'aucune donnée pour cette population n'était disponible dans la banque de données produite par la RAMQ. Il est donc permis d'envisager que leur exclusion ait diminué les taux d'incidence d'utilisation d'HT synthétiques par territoires de CLSC selon la proportion de personnes en CHSLD en fonction de la population totale par territoires de CLSC. Il s'agit d'un biais différentiel car cette proportion fluctue au niveau régional (Eco-Santé Québec, 2009). Il est néanmoins intéressant de mentionner que dans plusieurs régions administratives en excès d'incidence d'utilisateurs d'HT, un calcul des taux standardisés pour l'âge effectué par groupes d'âge a révélé que ces excès se manifestaient dans chacun des groupes d'âge à partir de l'âge de 15 ans (Gagnon *et al.*, 2006).

Une réflexion a également été tenue au sujet de l'absence de nouveaux cas d'hypothyroïdie (taux d'incidence nuls) répertoriés chez les hommes pour les territoires de CLSC de Caniapiscau (Côte-Nord) et de la Baie-James (Nord-du-Québec). Ces deux territoires se retrouvant dans ce que l'on pourrait qualifier de «régions éloignées», cette situation pourrait s'expliquer par une pénurie de médecins disponibles ou encore un éloignement des lieux de résidence de l'offre de services de santé. Par contre, il pourrait également s'agir d'un vestige d'une habitude masculine, les hommes étant traditionnellement plus réfractaires aux consultations médicales. Quoi qu'il en soit, les calculs de corrélations avec le tabagisme ont été refaits chez les hommes en excluant ces deux territoires afin de démontrer que ces taux d'incidence nuls n'avaient aucun impact sur les résultats.

La variable dépendante était jugée non valide et les territoires exclus lorsque le CV des taux d'incidence d'utilisateurs d'HT de 1998 à 2001 était supérieur à 16,5 %. Chez les hommes, trois territoires de CLSC (Port-Cartier, Minganie et Basse Côte-Nord) sur un total de huit pour la région de la Côte-Nord ont été exclus pour cette raison alors que deux autres territoires de la région de la Côte-Nord étaient tout juste sous ce seuil fixé : Les Escoumins (CV = 15,18 %) et Forestville (CV = 14,95 %). Pour la région du Nord-du-Québec, les trois territoires de CLSC (Chibougamau / Chapais, Lebel-sur-Quévillon et Matagami) sur un total de quatre (avec le territoire de la Baie-James) ont également été exclus pour un CV supérieur à 16,5 %. Ceci donne un taux d'exclusion de 100 % des territoires de CLSC pour la région Nord-du-Québec. Chez les femmes, on rapporte trois exclusions (Lebel-sur-Quévillon, Matagami et Baie-James) pour le Nord du Québec sur un total de quatre territoires. Il s'agit d'un argument supplémentaire qui soutient l'impact d'un faible effectif d'un territoire de CLSC sur le nombre de nouveaux cas d'hypothyroïdie répertoriés. L'exclusion de ces territoires peut également représenter un biais de sélection.

L'information sur le type d'hypothyroïdie (franche ou subclinique) n'était pas disponible dans le cadre de ce projet de recherche. Cela aurait permis d'effectuer une analyse stratifiée selon le type de pathologie. Il est plausible que la consommation d'HT synthétiques par des sujets souffrant d'hypothyroïdie subclinique masque une association entre les variables indépendantes et l'hypothyroïdie franche. Cette dernière forme étant associée de façon plus constante au tabagisme (Vestergaard, 2002).

Comme le poisson est l'une des principales sources d'exposition aux BPC (Huwe & Larsen, 2005; Matsuura *et al.*, 2001; O'Keefe *et al.*, 2006; Weiss *et al.*, 2005) et que ces derniers sont classés comme perturbateurs endocriniens (Leatherland, 1998), l'hypothèse de départ était d'observer une corrélation positive statistiquement significative entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC et la proportion de grands consommateurs de poissons puisque la consommation de poissons contaminés demeure le facteur le plus important d'exposition aux BPC chez l'humain (Huwe & Larsen, 2005; Matsuura *et al.*, 2001; O'Keefe *et al.*, 2006; Weiss *et al.*, 2005). Chez les hommes, aucune relation significative n'est rapportée alors que chez les femmes, une relation inverse presque significative ( $R_{\text{Spearman}} = -0,262$  ;  $p = 0,053$ ) est observée. Comme il sera discuté plus bas, cette relation inverse rapportée chez les femmes pourrait être due à la présence de nutriments contenus dans le poisson. Quoiqu'il en soit, le coefficient de corrélation obtenu ne suggère pas une signification clinique importante, comme en fait foi le coefficient de détermination de 7 % ( $R^2$ ) qu'il est possible d'en tirer. À l'évidence, rien ne permet de croire qu'un facteur qui explique une part importante de la variation des taux d'incidence d'utilisateurs d'HT par territoires de CLSC a été identifié. Le contraire aurait cependant été surprenant considérant que les facteurs génétiques contribuent à eux seuls pour 70 à 80 % du risque dans la survenue de problèmes thyroïdiens (Tanda *et al.*, 2009). L'absence de corrélation significative entre les contaminants du poisson et l'hypothyroïdie peut

également être expliquée par une relation avec un seuil critique supérieur à huit repas par mois.

Deux biais d'informations sont possibles au sujet de la consommation de poissons. Le premier concerne les faibles proportions de grands consommateurs de poissons sur le territoire de CLSC de Minganie et le second sur la forte proportion de grandes consommatrices de poissons dans trois territoires de CLSC de la région de Montréal.

La proportion de grands consommateurs de poissons par territoire de CLSC est estimée en retenant la catégorie «plus de huit repas par mois». Il est plutôt surprenant de voir que le territoire de CLSC de Minganie qui est situé dans la région administrative de la Côte-Nord et qui englobe Havre Saint-Pierre et l'Île d'Anticosti récolte une si faible proportion de grands consommateurs de poissons chez les hommes (3,03 %). Ceci semble résulter du choix de seuil pour la définition de grands consommateurs de poissons puisque 97 % des répondants ont affirmé avoir eu au moins une consommation de poisson dans le mois précédent *l'Enquête Vison Saint-Laurent 2000*. Une autre explication repose sur le fait que l'économie n'y est pas uniquement fondée sur la pêche commerciale étant donné la présence d'une mine de titane à Havre-Saint-Pierre.

Les territoires avec les plus grandes proportions de grands consommateurs de poissons tous sexes confondus se situent dans les régions de Gaspésie-Îles-De-La-Madeleine et la Côte-Nord. De fortes proportions de grandes consommatrices de poissons s'observent également dans quelques territoires de CLSC de la région de Montréal, soit Anjou, Lachine, Saint-Paul et Parc-Extension. Dans le premier groupe, les forts taux observés sont probablement dus à une population importante de pêcheurs commerciaux et sportifs mais cela ne peut expliquer la situation chez les femmes pour les CLSC de la région de Montréal. Cette situation pourrait peut-être résulter de la proportion élevée de personnes immigrantes dans ces territoires de CLSC ; la pêche et la consommation de poissons étant largement pratiquées chez les

membres de certains groupes ethnoculturels de la région de Montréal (Kosatsky *et al.*, 1999a). On constate que la proportion de personnes immigrantes rapportées en pourcentage de la population totale par territoires de CLSC tous sexes confondus en 2001 est de 14,58 %, 16,62 %, 18,07 % et 61,97 % pour les territoires de Lachine, Saint-Paul, Anjou et Parc-Extension respectivement (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2001) comparativement à 9,92% pour l'ensemble du Québec (Citoyenneté et immigration Canada, 2004).

Comme les fruits de mer possèdent une teneur élevée en I avec des concentrations de 300 à 1 300 µg / kg (Julshamn *et al.*, 2001; Sioen *et al.*, 2007; Sioen *et al.*, 2008; SLV2000, 2008) et qu'un apport supérieur équivalent à une excrétion urinaire de 150 µg / 24 heures peut engendrer l'hypothyroïdie (Laurberg *et al.*, 2001; National Research Council, 1980; Teng *et al.*, 2006), une corrélation positive statistiquement significative était anticipée entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC et la proportion de grands consommateurs de fruits de mer. A titre d'exemple, une portion de homard correspondant à 75 g (Santé Canada, 2007) peut apporter 583 µg d'I (SLV2000, 2008). Un tel repas apporterait donc une quantité d'I nécessaire au fonctionnement de la thyroïde pour une période de quatre jours, considérant les apports quotidiens recommandés de 150 µg (Laurberg *et al.*, 2001; National Research Council, 1980; Teng *et al.*, 2006). L'absence de relation entre ces deux variables est cependant rapportée et ce, chez les deux sexes. Elle peut s'expliquer par une exposition à l'I qui ne repose pas exclusivement sur la consommation de fruits de mer.

Il se pourrait également que l'association entre les taux d'incidence standardisés d'utilisation d'HT et l'exposition à l'I ne reposent pas seulement sur un seuil minimal d'exposition à une dose mais plus particulièrement sur une augmentation du niveau d'exposition. Laurberg et ses collaborateurs (2006) rapportent que peu importe le niveau d'exposition, de faibles élévations dans l'apport

en I ont des effets majeurs sur les problèmes thyroïdiens. L'absence de relation rapportée ici pourrait donc s'expliquer par une stabilité des apports en I dans la population étudiée.

Les données sur la consommation de poissons et de fruits de mer ayant la même origine, une mise au point s'impose au sujet de l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000*. Cette dernière a touché à 94 territoires de CLSC. Or, selon les critères d'inclusion de la présente étude, seules les municipalités dont les regroupements permettaient de couvrir au moins 95 % de leur CLSC d'appartenance ont été retenues. Parmi ces 94 territoires, 61 avaient 95 % et plus de leurs populations couvertes par l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* tel que rapporté à l'annexe 7. Ces critères d'inclusion ont fait en sorte que plus de 36 % des territoires de CLSC (n = 34) ont été exclus, ce qui pourrait entraîner un biais de sélection.

L'utilisation des données de l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* pourrait également avoir introduit un biais d'information puisque cette enquête ne donne aucune information sur l'espèce de poissons ou de fruits de mer consommée ainsi que sur sa provenance (océan Atlantique, Pacifique ou fleuve Saint-Laurent pour le poissons commerciaux ou à nouveau fleuve Saint-Laurent ou lacs pour le poissons de pêche sportive). Or, la littérature est sans équivoque à ce sujet : l'espèce de fruits de mer ou de poissons consommée a un impact majeur sur les niveaux d'exposition aux différents perturbateurs endocriniens ou de macronutriments qu'ils contiennent (I, Se) (Mozaffarian & Rimm, 2006). À titre d'exemple, le thon blanc (albacore) représente une source d'exposition aux BPC 35 fois plus élevée (100 ng / g (ppb)) (Gomara *et al.*, 2005) que le saumon sauvage (2,83 ng / g (ppb)) (Easton *et al.*, 2002; Hites *et al.*, 2004; Rawn *et al.*, 2006) et neuf fois plus élevée que la truite (11 ng / g (ppb)) (Rawn *et al.*, 2006). Ceci se répercute dans les résultats des différentes études présentées dans la recension des écrits puisque les différents congénères de BPC se retrouvent en différents niveaux d'exposition qui varient entre 390 (Takser *et al.*, 2005) et 7 300 ng / g de lipides (Langer *et al.*, 2003). Ceci peut représenter

parfois une exposition 19 fois plus élevée. Il est plausible que de tels écarts peuvent avoir affecté les niveaux d'HT de différentes façons. Il est également possible qu'un certain niveau de BPC soit sans effet sur les fonctions thyroïdiennes grâce à l'effet protecteur des nutriments contenus dans le poisson.

Parmi tous les macronutriments du poisson et des fruits de mer, le Se mérite ici une attention particulière étant donnée son influence sur le système endocrinien. Il s'agit en effet d'un oligo-élément qui agit comme un catalyseur dans la production d'HT (Brown & Arthur, 2001; Chanoine, 2003; Rayman, 2000). Outre le poisson et les fruits de mer, les sources de Se sont le foie, (Costa, 2007) ainsi que le blé (pour l'Amérique du Nord). Il semble cependant qu'il y ait des différences marquées dans la capacité de la consommation de poissons à augmenter le statut en Se (Rayman, 2000). L'existence de différents composés de Se dans le poisson, l'influence de l'espèce du poisson ou de son origine, ou la liaison du Se avec le mercure ou l'arsenic (As), autres contaminants connus des poissons, pouvant expliquer cette disparité (Burger & Gochfeld, 2005; Rayman, 2000). Les connaissances actuelles suggèrent néanmoins qu'un apport adéquat en Se protégerait la thyroïde d'une exposition excessive à l'I (Zimmermann & Kohrle, 2002) alors qu'une carence conduit à des perturbations du métabolisme de la thyroïde permettant la mise en place de conditions favorisant l'hypothyroïdie (Kohrle, 2005) ou son aggravation (Rayman, 2000). En conséquence, l'exposition au Se contenu dans le poisson pourrait en toute logique représenter un facteur protecteur contre le développement de l'hypothyroïdie comme suggéré par l'association négative observée ici entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC et la proportion de grandes consommatrices de poissons.

L'analyse effectuée sur la consommation de poissons ou de fruits de mer ne permet pas de séparer l'effet néfaste des BPC ou d'un excès d'I de l'effet bénéfique du Se. Il est tout au moins possible d'en conclure qu'au niveau géographique, les territoires de CLSC avec de fortes proportions de grands consommateurs de

poissons et de fruits de mer ne comptent pas des taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC qui sont plus élevés.

La recension des écrits a démontré que les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette semblent jouer un rôle dans la survenue de troubles thyroïdiens. C'est pourquoi il était plausible de postuler une relation positive statistiquement significative entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC et la proportion de fumeurs réguliers chez les hommes tout comme chez les femmes.

L'absence de corrélations pour les deux sexes entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de fumeurs réguliers est observée. Il importe cependant de rappeler qu'ici l'information est colligée par territoire de CLSC et non pas sur une base individuelle comme les études rapportées dans la recension des écrits. Pour cette raison, les résultats ne peuvent s'y comparer.

Deux biais d'information sont présents au sein de la base de données de l'*Enquête sociale et de santé 1998* d'où sont issues les données sur la proportion de fumeurs réguliers. Les personnes âgées en résidence ou en CHSLD tout comme les citoyens habitant sur les territoires autochtones n'étaient pas inclus dans cette enquête. Aucune donnée sur la proportion de fumeurs réguliers pour ces populations n'était alors disponible. À l'échelle du Québec, la proportion de fumeurs réguliers des personnes de 65 ans et plus se chiffrait à 17,7 % en 1998 (Institut de la statistique du Québec, 2001). En supposant qu'il s'agit de la proportion maximale de fumeurs réguliers pour les personnes âgées en résidence ou en CHSLD, il est plausible d'estimer que cette omission aurait contribué à une surestimation de la proportion de fumeurs réguliers au Québec. En effet, ce chiffre est bien inférieur à la moyenne provinciale de fumeurs réguliers qui était alors de 30,5 % (Institut de la statistique du Québec, 2001). En ce qui concerne les citoyens habitant sur les territoires



autochtones, cette situation a influencé à la baisse le calcul de la proportion de fumeurs réguliers. Effectivement, la proportion de fumeurs réguliers chez cette population atteignait 62 % chez la population autochtone du Québec en 1998 (Info-tabac, 1999), ce qui est bien supérieur à la moyenne provinciale (30,5 %).

On peut aussi supposer la présence d'un biais de désirabilité sociale car lors de la cueillette des données, l'usage du tabac y était auto-déclaré, ce qui peut engendrer une sous-estimation de la consommation de tabac. Les questions posées pouvaient également minimiser le taux de consommation réelle puisqu'on ne demandait pas le nombre de cigarettes consommées quotidiennement mais plutôt de répondre par *oui* ou *non*. Un fumeur qui consomme une ou deux cigarettes quotidiennement aurait pu être tenté de répondre *non* puisqu'il n'est pas, à ses propres yeux, un «*vrai fumeur*».

De façon plus contraignante, l'*Enquête sociale et de santé 1998* donnait accès à des données sur la proportion de fumeurs réguliers par régions administratives. Parmi les données disponibles, celles-ci avaient bien sûr l'avantage de couvrir l'ensemble du territoire du Québec. Mais le fait de devoir attribuer une même prévalence pour chacune des régions administratives qui s'étendent parfois sur de vastes territoires peut engendrer un biais sur la réalité et ne pas refléter la variabilité entre les territoires de CLSC (exemple : pour la région de Québec où l'on retrouve 13 territoires de CLSC avec une proportion de fumeurs réguliers identique). C'est principalement pour contrer cette lacune que les seuils de faibles revenus par territoires de CLSC ont été utilisés afin d'estimer la proportion de fumeurs réguliers pour les régions administratives de Montréal et de la Montérégie. Des prévalences beaucoup plus représentatives sont ainsi obtenues par territoires de CLSC. Il peut également y avoir un biais d'information lors du calcul de la proportion de fumeurs réguliers pour les territoires de CLSC qui sont issus des régions de Québec, Trois-Rivières, Laval, la Côte-Nord ainsi que la région de Gaspésie-Îles-De-La-Madeleine. Ces territoires de CLSC recevaient une proportion de fumeurs réguliers identique par

sexe selon leurs régions administratives respectives. Il est probable qu'une attribution régionale de la proportion de fumeurs réguliers puisse avoir influencé les corrélations rapportées entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de fumeurs réguliers puisque la variabilité était ainsi diminuée.

Malgré la précaution qui précède, il est impossible de conclure que la proportion de fumeurs réguliers est associée au taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC. Par contre, dans les modèles de régression multiple, la proportion de fumeurs réguliers est la seule variable significativement associée à la variable dépendante (hommes :  $p < 0,001$ , femmes :  $p = 0,004$ ). Toutefois, il faut rappeler que cette régression est effectuée sur le sous-échantillon de territoires de CLSC pour lesquels l'information est disponible pour les trois variables indépendantes chez les hommes ( $n = 49$ ) et chez les femmes ( $n = 55$ ).

À l'examen des graphiques présentés à l'annexe 8, il est permis de croire que cette association avec le tabagisme est affectée par trois territoires de CLSC de la Côte-Nord qui ont à la fois une forte proportion de fumeurs ainsi qu'un taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) élevé. Il s'agit des territoires Les Escoumins, Forestville et Manicouagan. Ces territoires sont identifiés par des points rouges à l'annexe 8 pour les hommes et les femmes respectivement. En l'absence de ces trois territoires de CLSC de la Côte-Nord, les modèles de régression multiples deviennent non significatifs pour chacune des trois variables indépendantes (Calcul non présenté où pour la proportion de fumeurs réguliers  $p = 0,174$  chez les hommes et  $p = 0,101$  chez les femmes).

Afin de vérifier si les résultats significatifs rapportés avec les modèles de régression multiple sont causés par un biais de sélection, l'analyse de corrélation a été reprise pour chacune des variables mais uniquement sur le sous-échantillon de territoires de CLSC pour lesquels l'information est disponible pour les trois variables

indépendantes chez les hommes ( $n = 49$ ) et chez les femmes ( $n = 55$ ) tel que rapporté au tableau 12. Cela a permis de constater que les résultats demeuraient significatifs uniquement pour la proportion de fumeurs réguliers avec le coefficient de corrélation de Pearson (qui est influencé par la distribution des données), raison de plus pour souligner l'influence des trois territoires de la Côte-Nord sur cette relation. Il est alors permis de conclure que les résultats significatifs sur le statut tabagique des modèles de régression ne résultent pas d'un ajustement pour l'ensemble des variables indépendantes mais bien d'une sélection de territoires de CLSC particuliers.

Chose à remarquer, les territoires de CLSC de la Côte-Nord (Manicouagan, Forestville et Les Escoumins) qui semblent être extrêmes dans les sous-échantillons utilisés pour la régression multiple sont équivalents, en regard de la proportion de fumeurs réguliers, à plusieurs autres territoires de CLSC inclus dans l'analyse bivariée. Ceci porte à croire qu'il peut y avoir un ou plusieurs facteurs autres que le tabagisme non pris en compte dans l'analyse qui joueraient un rôle dans l'explication des taux particulièrement élevés d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) pour les territoires de la Côte-Nord. Il faut garder à l'esprit que ces facteurs de confusion pourraient également créer une interaction avec les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette.

Tel que mentionné plus haut, les personnes âgées vivant en CHSLD ne sont pas compilées au sein du régime public d'assurance médicaments. La région administrative de la Côte-Nord compte une proportion de 3,3 % et 5,7 % pour les hommes et les femmes respectivement de sa population de 65 ans et plus en institution de santé, ce qui est inférieur à la moyenne provinciale (hommes : 5,9 %  $\pm$  1,6 ; femmes : 10,8 %  $\pm$  2,7) (Eco-Santé Québec, 2009). La Côte-Nord est donc la région du Québec qui obtient, tous sexes confondus, la plus faible proportion de la population de 65 ans et plus en institution de santé excluant les hommes pour la région de Laval. Puisqu'une plus grande proportion de personnes âgées contribue à l'estimation du taux d'incidence, ceci peut artificiellement augmenter les taux

d'incidence standardisés d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) pour les territoires de CLSC de la région de la Côte-Nord et expliquer en partie ces taux particulièrement élevés.

Parmi d'autres facteurs explicatifs qui auraient pu être étudiés, on peut d'abord penser aux contaminants de l'eau souterraine comme l'As, les nitrates, les substances humiques ainsi que les pesticides. En effet, des travaux ont observé une corrélation positive statistiquement significative entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC et la proportion de la population approvisionnée en eau par des puits privés (hommes :  $R_{\text{Spearman}} = 0,291$ ,  $p < 0,001$  où  $n = 153$  ; femmes :  $R_{\text{Spearman}} = 0,215$ ,  $p = 0,007$  où  $n = 157$ ) par territoire de CLSC (notes personnelles : Association entre l'incidence de l'hypothyroïdie et l'exposition à l'arsenic dans l'eau de consommation : une étude écologique).

L'eau de consommation issue des puits artésiens peut être une source d'exposition importante à l'As inorganique qui se retrouve parfois naturellement présent dans le sol (Mead, 2005). Les connaissances au sujet d'un effet toxique de l'As sur la glande thyroïde et les fonctions thyroïdiennes sont pour l'instant plutôt éparses. Certains effets toxiques de l'As sur la glande thyroïde ont cependant été observés dans des études toxicologiques effectuées sur des animaux (Glattre *et al.*, 1995) ou des volontaires humains (Tunbridge & Vanderpump, 2000). Il en est de même dans les études épidémiologiques effectuées auprès d'une population vivant sur un territoire où l'eau souterraine présente de fortes teneurs en As (Chang *et al.*, 1991). Les données sur un lien entre l'As et les fonctions thyroïdiennes sont également supportées par les résultats d'études effectuées sur d'autres effets endocriniens (Vagenakis & Braverman, 1975).

Les nitrates sont d'autres perturbateurs endocriniens potentiels (Guillette, 2006) et rapportés comme toxiques (Avery, 1999). Ils sont très diffusés dans l'eau souterraine et de surface (Mukhopadhyay *et al.*, 2005). La contamination des milieux

aqueux s'est intensifiée au cours des 50 dernières années, principalement en raison d'une intensification de l'utilisation des engrais, de la production à l'échelle du globe d'eau d'égouts, des eaux usées municipales ou industrielles, des sites d'enfouissement, du drainage urbain ainsi que des végétaux en décomposition (substances humiques) (Edwards *et al.*, 2006; Mukhopadhyay *et al.*, 2005). Chez l'animal, un apport oral en nitrates réduit l'activité de la glande thyroïde en diminuant la production de  $T_4$  de façon significative (Zrally *et al.*, 1997) ou produit l'apparition d'hypothyroïdie conjointement à une augmentation du volume thyroïdien (Mukhopadhyay *et al.*, 2005). Chez l'humain, les nitrates interfèrent légèrement sur la thyroïde en inhibant le transport d'iodures de sodium (Braverman *et al.*, 1999) mais de fortes expositions à long terme augmentent le volume thyroïdien ainsi que la fréquence des signes et symptômes de l'hypothyroïdie subclinique (Tajtakova *et al.*, 2006). Les substances humiques pourraient aussi potentiellement jouer un rôle dans la survenue de problèmes thyroïdiens (Laurberg *et al.*, 2003).

Quant aux pesticides, on peut d'abord penser aux insecticides organochlorés comme le DDT (Dichlorodiphényltrichloréthane). Bien qu'interdit d'usage en Amérique du Nord depuis plusieurs années, la persistance dans l'environnement (demi-vie de 57,5 ans) du DDT explique les niveaux élevés de contamination qui sont toujours observés. Les effets toxiques du DDT et de ses métabolites sur la thyroïde sont bien documentés chez les animaux mais moins chez l'humain (Brucker-Davis, 1998). Cependant, une étude québécoise qui a mesuré les niveaux d'HT chez des femmes enceintes a trouvé une corrélation négative statistiquement significative entre les niveaux de concentration de  $T_3$  et l'exposition au dichlorodiphényldichloréthane (*p,p'*-DDE; un métabolite du DDT), au *cis*-nonochlor et à l'hexachlorobenzène (HCB) pendant la grossesse mais pas avec les prises de sang au cordon (Takser *et al.*, 2005). Une étude transversale effectuée chez des femmes en Inde a également observé que l'exposition au dieldrine, un autre insecticide, était plus élevée chez les

femmes avec hypothyroïdie que chez celles avec des fonctions thyroïdiennes normales (Rathore *et al.*, 2002).

Parmi les trois territoires de CLSC extrêmes de la Côte-Nord, un seul a une forte proportion de sa population approvisionnée en eau par des puits privés, il s'agit du territoire de Manicouagan (25,50 %) comparativement aux territoires de Forestville (2,71 %) et Les Escoumins (4,68 %) alors que la moyenne provinciale est de 15,44 % (notes personnelles : Association entre l'incidence de l'hypothyroïdie et l'exposition à l'arsenic dans l'eau de consommation : une étude écologique). Ainsi il est plausible de croire que la population du territoire de CLSC de Manicouagan, serait plus exposée à l'As, aux nitrates, aux substances humiques ainsi qu'aux pesticides, ce qui pourrait expliquer l'hypothyroïdie sur ce territoire. D'autres voies d'exposition pour ces mêmes contaminants sont également possibles plus particulièrement afin d'expliquer la situation dans les territoires de Forestville et les Escoumins.

L'espèce de poissons ou de fruits de mer consommée sur ces territoires de CLSC pourrait jouer un rôle important puisque la Côte-Nord est la région du Québec qui obtient le taux de participation à la pêche récréative le plus élevé de la province avec une proportion de 42 % comparativement à 20,8 % pour l'ensemble de la province (Dewailly *et al.*, 1999). Les espèces de poissons pêchés dans le Saint-Laurent divergent selon l'emplacement géographique à travers le Québec. Pour la Côte-Nord, il s'agit principalement de la morue (36,3 %), la truite (sauf le touladi) (26,3 %), le maquereau (20,7 %) et l'éperlan (16,1 %) (Dewailly *et al.*, 1999). De plus, la cueillette artisanale de mollusques est très populaire sur la Côte-Nord, ce qui représente une source d'exposition importante aux BPC, à l'As ainsi qu'au DDT (Gagnon *et al.*, 2004). Toutes ces pistes présentées mériteraient d'être approfondies dans des travaux à venir bien que d'autres possibilités soient également plausibles.

La présence d'un biais écologique pourrait également expliquer la situation des territoires de Forestville et les Escoumins. Ce biais pourrait entraîner une erreur d'estimation du degré d'association entre les taux d'incidence standardisés

d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion des grands consommateurs de poissons et de fruits de mer ainsi que la proportion de fumeurs réguliers puisque les individus qui ont été inclus dans l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* et l'*Enquête sociale et de santé 1998* ne sont pas forcément ceux qui souffrent d'hypothyroïdie. Ceci pourrait entraîner une sous-estimation de l'association avec l'hypothyroïdie.

Enfin, comme l'hypothyroïdie est une pathologie principalement liée à une prédisposition génétique, un biais de spécification (confusion écologique) peut aussi être présent. Il s'agirait alors de taux d'incidence standardisés d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) plus élevés sur ces deux territoires puisque les sujets y résidant auraient tout simplement une prédisposition génétique qui les rendraient plus vulnérables aux effets toxiques des composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette sur les fonctions thyroïdiennes que l'ensemble de la population du Québec. Mais cela reste une piste de recherche à confirmer.

## Chapitre 7 : Conclusion

La recension des écrits a démontré qu'il y a une relation possible entre la consommation de poissons et de fruits de mer et la fonction thyroïdienne. Le poisson est l'une des principales sources d'exposition aux BPC et ces derniers sont classés comme perturbateurs endocriniens. Les fruits de mer sont une importante source alimentaire d'I avec des concentrations de 300 à 1 300 µg / kg et un apport équivalent à une excrétion urinaire de 150 µg / 24 heures et plus peut engendrer l'hypothyroïdie. Les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette semblent également jouer un rôle dans la survenue de troubles thyroïdiens. Il était donc plausible de s'attendre à une relation positive statistiquement significative entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoire de CLSC et la proportion de fumeurs réguliers, la proportion de grands consommateurs de fruits de mer ainsi que la proportion de grands consommateurs de poissons.

Par contre, cette étude écologique ne permet pas de conclure qu'une population dont la proportion de grands consommateurs de poissons, la proportion de grands consommateurs de fruits de mer ou la proportion de fumeurs réguliers sont liés au taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) par territoires de CLSC. La relation avec la proportion de fumeurs réguliers est significative dans le modèle de régression linéaire multiple effectuée sur un nombre restreint de territoires. La prudence est de mise dans l'interprétation de ce résultat qui peut potentiellement être la conséquence d'un biais de sélection.

Ce projet de recherche reste une étude écologique et n'exclut pas la possibilité d'associations au niveau individuel. Il joue le rôle d'étude préliminaire à une éventuelle étude à visée étiologique de type cas-témoins afin de vérifier les associations possibles de la consommation de poissons, de fruits de mer et la



proportion de fumeurs réguliers avec l'hypothyroïdie. Une telle étude aurait pour avantage de colliger, sur une base individuelle, des données biologiques (AAT, TSH,  $T_3$  et  $T_4$ , BPC et Se sanguins, I urinaire, As unguéal), comportementales (statut tabagique, exposition à la fumée secondaire, espèces de poissons ou de fruits de mer consommés) et environnementales (As, nitrates et pesticides dans l'eau).

# Remerciements

Je souhaite remercier mes superviseurs, Fabien Gagnon et Marie-France Dubois. Sans leur soutien, leur disponibilité et surtout leur patience, la rédaction de ce mémoire se serait avérée impossible. J'aimerais aussi remercier l'Axe de recherche interdisciplinaire en évaluation de la santé (ARIES) du Centre de recherche clinique Étienne Le-Bel pour la bourse d'étude qui m'a été attribuée. Je remercie également la RAMQ, l'Institut de statistique du Québec ainsi que le Centre de recherche du Pavillon du CHUL pour l'accès aux diverses bases de données. Je souligne la participation à titre de membre du jury de Gaétan Carrier et Marie-France Langlois qui ont pris de leur précieux temps à réviser ce mémoire. Pour terminer, un grand merci à ma conjointe ainsi qu'aux membres de ma famille et de mon entourage qui m'ont offert un support et des encouragements tout au long de cette rédaction.

# Liste de références

Abdelouahab N, Mergler D, Takser L, Vanier C, St-Jean M, Baldwin M *et al.* (2008). Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environ Res* 107(3):380-392.

Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P (2003). Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid* 13(11):1069-1078.

Andersen S, Iversen F, Terpling S, Pedersen KM, Gustenhoff P, Laurberg P (2009). More hypothyroidism and less hyperthyroidism with sufficient iodine nutrition compared to mild iodine deficiency -- a comparative population-based study of older people. *Maturitas* 64(2):126-131.

Anderson HA, Falk C, Hanrahan L, Olson J, Burse VW, Needham L *et al.* (1998). Profiles of great lakes critical pollutants: A sentinel analysis of human blood and urine. The great lakes consortium. *Environ Health Perspect* 106(5):279-289.

Anonyme. (2004). Les dix médicaments les plus coûteux et les plus souvent prescrits en 2003. *L'actualité médicale*, 9 juin, p. 10.

Avery AA (1999). Infantile methemoglobinemia: reexamining the role of drinking water nitrates. *Environ Health Perspect* 107:583-586.

Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F *et al.* (1989). More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 12(10):733-737.

Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T (1994). Types d'études: Épidémiologie d'observation. Dans: *Éléments d'épidémiologie*, Organisation mondiale de la santé, p.35-37.

Beckett GJ, Arthur JR (2005). Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 184(3):455-465.

Beierwaltes WH (1987). The most common thyroid disease in the state of Michigan is endemic goiter not due to iodine deficiency. *Washington City Med Soc Bull* 39:3-10.

Bloom MS, Vena JE, Swanson MK, Moysich KB, Olson JR (2005). Profiles of ortho-polychlorinated biphenyl congeners, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and mirex among male lake ontario sportfish consumers: The New York State angler cohort study. *Environ Res* 97(2):178-194.

Bloom MS, Vena JE, Olson JR, Kostyniak PJ (2009). Assessment of polychlorinated biphenyl congeners, thyroid stimulating hormone, and free thyroxine among New York State anglers. *Int J Hyg Environ Health* 212(6):599-611.

Bloom MS, Weiner JM, Vena JE, Beehler GP (2003). Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen: The New York State Angler Cohort Study. *Environ Res* 93(1):52-66.

Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 154(5):599-611.

Braunwald E, Fauci A, Kasper S, Hauser S, Longo D, Jameson J (2002). Hypothyroïdie. Dans : *Principes de médecine interne*, Harrison, Flammarion. P. 2066-2067.

Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH, *et al.* (1999). The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab* 90:700-706.

Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F (1971). Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 32(4):515-521.

Brix TH, Hegedus L (2000). Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goitre. *Ann Med* 32(3):153-156.

Brown KM, Arthur JR (2001). Selenium, selenoproteins and human health: A review. *Public Health Nutr* 4(2B):593-599.

Brucker-Davis F (1998). Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 8(9):827-856.

Burger J, Gochfeld M (2005). Heavy metals in commercial fish in New Jersey. *Environ Res* 99(3):403-412.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160(4):526-534.

Carrier G, Bouchard M, Gosselin NM, El Majidi N (2007). Réévaluation des risques toxicologiques des biphényls polychlorés. Consulté en octobre 2008.

[http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation\\_Risques\\_BPC2.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf)

Chang TC, Hong MC, Chen CJ (1991). Higher prevalence of goiter in endemic area of blackfoot disease of Taiwan. *J Formos Med Assoc* 90(10):941-946.

Chanoine JP (2003). Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents. *Biofactors* 19(3-4):137-143.

Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, Barr DB (2008). Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol* 168(3):298-310.

Chong W, Shan ZY, Sun W, Teng WP (2005). Multivariate analysis of relationships between iodine biological exposure and subclinical thyroid dysfunctions. *Chin Med Sci J* 20(3):202-205.

Chong W, Shi XG, Teng WP, Sun W, Jin Y, Shan ZY *et al.* (2004). Multifactor analysis of relationship between the biological exposure to iodine and hypothyroidism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 84(14):1171-1174.

Chu JW, Crapo LM (2001). The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4591-4599.

Citoyenneté et Immigration Canada (2004). Les immigrants récents des régions métropolitaines : Québec — un profil comparatif d'après le recensement de 2001. Consulté en juillet 2010.

<http://www.cic.gc.ca/francais/ressources/recherche/recensement2001/quebec/partiea.asp>

Cohen J (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, deuxième édition

Cole DC, Sheeshka J, Murkin EJ, Kearney J, Scott F, Ferron LA *et al.* (2002). Dietary intakes and plasma organochlorine contaminant levels among Great Lakes fish eaters. *Arch Environ Health* 57(5):496-509.

Costa LG (2007). Contaminants in fish: risk-benefit considerations. *Arh Hig Rada Toksikol* 58(3):367-374.

Courtois P, Bourdoux P, Lagasse R *et al.* (1982). Role of the balance between the dietary supplies of iodine and thiocyanate in the etiology of endemic goitre in the Ubangi area. Dans: Delange FM, Iteke FB, Ermans AM, eds. *Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava*. Ottawa: International Development Research Centre. 65.

Dahl L, Bjorkkjaer T, Graff IE, Malde MK, Klementsens B (2006). Fish--more than just omega 3. *Tidsskr Nor Laegeforen* 126(3):309-311.

Dallaire R, Dewailly E, Ayotte P, Muckle G, Laliberte C, Bruneau S (2008). Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns from two remote coastal regions in Quebec, Canada. *Environ Res* 108(3):387-392.

Dallaire R, Muckle G, Dewailly E, Jacobson SW, Jacobson JL, Sandanger TM *et al.* (2009). Thyroid hormone levels of pregnant inuit women and their infants exposed to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 117(6):1014-1020.

Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR (2000). Clinical review 115: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9):2993-3001.

Dasgupta PK, Liu Y, Dyke JV (2008). Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States. *Environ Sci Technol* 42(4):1315-1323.

Delange FM (1996). Endemic cretinism. Dans: Braverman LE, Utiger RD, *The thyroid*, New York: J.B. Lippincott. p. 756–765

DeRosa C, Richter P, Pohl H, Jones DE (1998). Environmental exposures that affect the endocrine system: public health implications. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 1(1):3-26.

Dewailly É, Grondin J. Gingras S (1999). *Enquête santé sur les usages et perceptions du Saint-Laurent*. Unité de recherche en santé publique du CHUQ et Saint-Laurent Vision 2000, volet Santé. 196 p. + annexes.

Dewailly É, Laliberté G. Lebel G. Ayotte P. Weber J-P. Holub B (1998). Évaluation de l'exposition prénatale aux organochlorés, aux métaux lourds, et aux acides gras omega-3 des populations de la Moyenne et de la Basse-Côte-Nord du Saint-Laurent (*Rapport Saint-Laurent Vision 2000*).

Dewailly E, Weber JP, Gingras S, Laliberte C (1991). Coplanar PCBs in human milk in the province of Quebec, Canada: are they more toxic than dioxin for breast fed infants? *Bull Environ Contam Toxicol* 47(4):491-498.

Easton MD, Luszniak D, Von der GE (2002). Preliminary examination of contaminant loadings in farmed salmon, wild salmon and commercial salmon feed. *Chemosphere* 46(7):1053-1074.

Eco-Santé Québec (2009). Proportion de la population de 65 ans et plus en institution de santé. Consulté en décembre 2009.

<http://www.ecosante.fr/QUEBFRA/704050.html>

Edwards TM, McCoy KA, Barbeau T, McCoy MW, Thro JM, Guillette LJ Jr (2006). Environmental context determines nitrate toxicity in Southern toad (*Bufo terrestris*) tadpoles. *Aquat Toxicol* 78:50-58.

Environnement Canada (1995). Gestion des déchets – Devenir et effets des BPC dans l'environnement canadien. Consulté en octobre 2007. <http://www.ec.gc.ca/wmd-dgd/default.asp?lang=Fr&n=B8BBFC12-1&offset=4&toc=show>

Environmental System Research Institute (2002). ArcView GIS 3.3, Logiciel de cartographie.



Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T (1973). Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1(5854):657-662.

Falk C, Hanrahan L, Anderson HA, Kanarek MS, Draheim L, Needham L *et al.* (1999). Body burden levels of dioxin, furans, and PCBs among frequent consumers of Great Lakes sport fish. the great lakes consortium. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S19-S25.

Fisher DA (1992). Endocrinology of fetal development. Dans: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co.,1057-1058.

Fitzgerald EF, Deres DA, Hwang SA, Bush B, Yang BZ, Tarbell A *et al.* (1999). Local fish consumption and serum PCB concentrations among Mohawk men at Akwesasne. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S97-S103.

Fitzgerald EF, Hwang SA, Brix KA, Bush B, Cook K, Worswick P (1995). Fish PCB concentrations and consumption patterns among Mohawk women at Akwesasne. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 5(1):1-19.

Fitzgerald EF, Hwang SA, Bush B, Cook K, Worswick P (1998). Fish consumption and breast milk PCB concentrations among Mohawk women at Akwesasne. *Am J Epidemiol* 148(2):164-172.

Fitzgerald EF, Hwang SA, Langguth K, Cayo M, Yang BZ, Bush B *et al.* (2004). Fish consumption and other environmental exposures and their associations with serum PCB concentrations among Mohawk women at Akwesasne. *Environ Res* 94(2):160-170.

Fukata S, Kuma K, Sugawara M (1996). Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 19(9):607-612.

Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M (1992). Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 127(6):520-525.

Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R *et al.* (1988). Postpartum thyroid dysfunction in mid glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296(6617):241-244.

Furlanetto TW, Premaor MO, Caramori ML, Frantz BC, Patta GZ, Tatto E *et al.* (2000). Post-partum thyroiditis in South Brazil presenting as thyrotoxicosis: prevalence and risk factors. *J Endocrinol Invest* 23(8):496-501.

Gagnon F, Langlois MF, Michaud I, Gingras S, Duchesne JF, Levesque B (2006). Spatio-temporal distribution of hypothyroidism in Quebec. *Chronic Dis Can* 27(1):1-8.

Gagnon F, Lareau-Trudel E, Bachand MP, Hamel C, Lapointe V, Dubois MF *et al.* (2008). Management of thyroid dysfunction by primary care physicians of the province of Quebec: a transversal study. *Ann Endocrinol (Paris)*.

Gagnon F, Tremblay T, Rouette J, Cartier JF (2004). Chemical risks associated with consumption of shellfish harvested on the north shore of the St. Lawrence River's lower estuary. *Environ Health Perspect* 112(8):883-888.

Gaitan E (1986). Iodine sufficient goiter and autoimmune thyroiditis : The Kentucky and Colombian experience. Dans: *Frontiers in Thyroidology*. Medeiros-Neto G, Gaitan E. Plenum Press, New York, Volume 1. p. 19-25.

Gao TS, Teng WP, Shan ZY, Jin Y, Guan HX, Teng XC *et al.* (2004). Effect of different iodine intake on schoolchildren's thyroid diseases and intelligence in rural areas. *Chin Med J (Engl)* 117(10):1518-1522.

- Glattre E, Mravcova A, Lener J, Vobecky M, Egertova E, Mysliveckova M (1995). Study of distribution and interaction of arsenic and selenium in rat thyroid. *Biol Trace Elem Res* 49(2-3):177-186.
- Glendinning A, Shucksmith J, Hendry L (1994). Social class and adolescent smoking behaviour. *Soc Sci Med* 38(10):1449-1460.
- Glinioer D (1999). What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 9(7):631-635.
- Gochfeld M (2007). Framework for gender differences in human and animal toxicology. *Environ Res.* May;104(1):4-21.
- Goichot B, Sapin R, Schlienger JL (1998). Euthyroid sick syndrome: Recent physiopathologic findings. *Rev Med Interne* 19(9):640-648.
- Gomara B, Bordajandi LR, Fernandez MA, Herrero L, Abad E, Abalos M *et al.* (2005). Levels and trends of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) in spanish commercial fish and shellfish products, 1995-2003. *J Agric Food Chem* 53(21):8406-8413.
- Greenspan FS (2004). The Thyroid Gland. Dans: Basic & Clinical Endocrinology, Greenspan FS, Gardner D, McGraw-Hill, p. 215-294.
- Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K (2010). Time trend and geographic distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the number of available endocrinologists in Japan. *J Pediatr.* 157(1):153-157.
- Guillette LJ Jr (2006). Endocrine Disrupting Contaminants - Beyond the Dogma. *Environ Health Perspect* 114:9-12.

Hagmar L (2003). Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 13(11):1021-1028.

Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 132(4):270-278.

Hanrahan LP, Falk C, Anderson HA, Draheim L, Kanarek MS, Olson J (1999). Serum PCB and DDE levels of frequent great lakes sport fish consumers-a first look. The Great Lakes consortium. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S26-S37.

Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F et al. (2010). Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*. 125 Suppl 2:S37-47.

Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC, Knuth BA, Schwager SJ (2004). Global assessment of organic contaminants in farmed salmon. *Science* 303(5655):226-229.

Hsu PC, Lai TJ, Guo NW, Lambert GH, Leon Guo Y (2005). Serum hormones in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *J Toxicol Environ Health A* 68(17-18):1447-1456.

Hsu ST, Ma CI, Hsu SK, Wu SS, Hsu NH, Yeh CC et al. (1985). Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year followup. *Environ Health Perspect* 59:5-10.

Humphrey H.E.B (1987), The human population - An ultimate receptor for aquatic contaminants. *Hydrobiologia* 149:75-80.

Huwe JK, Larsen GL (2005). Polychlorinated dioxins, furans, and biphenyls, and polybrominated diphenyl ethers in a U.S. meat market basket and estimates of dietary intake. *Environ Sci Technol* 39(15):5606-5611.

Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M *et al.* (2004). Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7):3365-3370.

Info-tabac : Mensuel pour un Québec sans tabac (1999). Tabagisme chez les autochtones. p.6-8. Numéro 26. Mars 1999. Consulté en décembre 2009. [www.info-tabac.ca/pdf/bull26.pdf](http://www.info-tabac.ca/pdf/bull26.pdf)

Institut de la statistique du Québec (2001). L'Enquête sociale et de santé 1998 2<sup>ème</sup> édition, Collection la santé et le bien-être.

Johnson BL, Hicks HE, De Rosa CT (1999). Key environmental human health issues in the Great Lakes and St. Lawrence River basins. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S2-S12.

Julshamn K, Dahl L, Eckhoff K (2001). Determination of iodine in seafood by inductively coupled plasma/mass spectrometry. *J AOAC Int* 84(6):1976-1983.

Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG (2006). Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 91(12):4953-4956.

Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, Hoshino N, Totsuka K, Naruse U *et al.* (1986). Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 32(5):487-495.

Kearney JP, Cole DC, Ferron LA, Weber JP (1999). Blood PCB, p,p'-DDE, and mirex levels in great lakes fish and waterfowl consumers in two Ontario communities. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S138-S149.

Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T (2002). High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 175(3):571-576.

Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Muller E.M (1988). *Applied regression analysis and other multivariate methods*. PWS-KENT Publishing Compagny. Boston.

Kohrle J (2005). Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 15(8):841-853.

Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K (1994). Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 78(2):393-397.

Konno N, Yuri K, Miura K, Kumagai M, Murakami S (1993). Clinical evaluation of the iodide/creatinine ratio of casual urine samples as an index of daily iodide excretion in a population study. *Endocr J* 40(1):163-169.

Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG *et al.* (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 36(4):468-473.

Kosatsky T, Przybysz R, Shatenstein B, Weber JP, Armstrong B (1999a). Contaminant exposure in montrealers of Asian origin fishing the St. Lawrence River: exploratory assessment. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S159-S165.

Kosatsky T, Przybysz R, Shatenstein B, Weber JP, Armstrong B (1999b). Fish consumption and contaminant exposure among montreal-area sportfishers: pilot study. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S150-S158.

- Kostyniak PJ, Stinson C, Greizerstein HB, Vena J, Buck G, Mendola P (1999). Relation of Lake Ontario fish consumption, lifetime lactation, and parity to breast milk polychlorobiphenyl and pesticide concentrations. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S166-S174.
- Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM (1998). Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 139(1):36-43.
- Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP (1991). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol* 120:1-82.
- Kuwabara K, Yakushiji T, Watanabe I, Yoshida S, Yoyama K, Kunita N (1979). Increase in the human blood PCB levels promptly following ingestion of fish containing PCBs. *Bull Environ Contam Toxicol* 21(1-2):273-278.
- Langer P (2008). Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, dioxins, furans) and the thyroid--review 2008. *Endocr Regul* 42(2-3):79-104.
- Langer P, Kocan A, Tajtakova M, Petrik J, Chovancova J, Drobna B *et al.* (2003). Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *J Occup Environ Med* 45(5):526-532.
- Langer P, Kocan A, Tajtakova M, Petrik J, Chovancova J, Drobna B *et al.* (2007). Fish from industrially polluted freshwater as the main source of organochlorinated pollutants and increased frequency of thyroid disorders and dysglycemia. *Chemosphere* 67(9):S379-85.
- Langer P, Tajtakova M, Fodor G, Kocan A, Bohov P, Michalek J *et al.* (1998). Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 139(4):402-409.

- Lans MC, Klasson-Wehler E, Willemsen M, Meussen E, Safe S, Brouwer A (1993). Structure-dependent, competitive interaction of hydroxy-polychlorobiphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans with human transthyretin. *Chem Biol Interact* 88(1):7-21.
- Laurberg P (1994). Iodine intake--what are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab* 79(1):17-19.
- Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, Ovesen L, Knudsen N (2003). Humic substances in drinking water and the epidemiology of thyroid disease. *Biofactors* 19(3-4):145-153.
- Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S (2001). Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 11(5):457-469.
- Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen IB *et al.* (2006). The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol* 155(2):219-228.
- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR (1998). Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 83(3):765-769.
- Lazarus JH, Kokandi A (2000). Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53(3):265-278.
- Leatherland JF (1998). Changes in thyroid hormone economy following consumption of environmentally contaminated Great Lakes fish. *Toxicol Ind Health* 14(1-2):41-57.



- Li, M.H., and Hansen, L.G (1997). Consideration of enzyme and endocrine interactions in the risk assessment of PCBs. *Rev. Toxicol.* 1:71–156.
- Liu CS, Lii CK, Ou CC, Tsai CH, Wei YH, Chen HW (2000). Autoantibody against oxidized low-density lipoproteins may be enhanced by cigarette smoking. *Chem Biol Interact* 127(2):125-137.
- Longnecker MP, Gladen BC, Patterson DG Jr, Rogan WJ (2000). Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. *Epidemiology* 11(3):249-254.
- Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL *et al.* (2003). Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 111(1):65-70.
- Markou KB, Paraskevopoulou P, Karaiskos KS, Makri M, Georgopoulos NA, Iconomou G *et al.* (2003). Hyperthyrotropinemia during iodide administration in normal children and in children born with neonatal transient hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88(2):617-621.
- Martino E, Pinchera A (2005). Central hypothyroidism. Dans : *The thyroid : a fundamental and clinical text*. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; p. 754-768.
- Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M *et al.* (2001). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan--the second report from research on environmental health. *Chemosphere* 45(8):1167-1171.
- McDermott MT, Ridgway EC (2001). Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4585-4590.

McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyene J, Perkins SL (2008). The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140(1):38-42.

Mead MN (2005). Arsenic: in search of an antidote to a global poison. *Environ Health Perspect* 113(6):A378-86.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (2001). Atlas de la Santé et des Services sociaux du Québec – Personnes immigrantes en pourcentage de la population totale. Consulté en novembre 2009.

[http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/atlas/atlas/index.php?id\\_carte=45](http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/atlas/atlas/index.php?id_carte=45)

Ministère de la Santé et des Services sociaux (2006). Estimation de la population au premier juillet, années 1981 à 2000 – Selon le territoire de CLSC, le sexe et l'âge, 1981 à 2000 Dans : Statistiques – Statistiques et indicateurs, Québec. Consulté en mars 2006.

[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/statisti/statinternet.nsf/519717ec5b3f8c8b852568ee0051b0f8/d6449e2642dfed5f852568ec005d350f?OpenDocument&ExpandSection=5#\\_Section5](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/statisti/statinternet.nsf/519717ec5b3f8c8b852568ee0051b0f8/d6449e2642dfed5f852568ec005d350f?OpenDocument&ExpandSection=5#_Section5)

Ministère de la Santé et des Services sociaux (2008). Atlas de la Santé et des Services sociaux du Québec – Répartition de la population vivant sous le seuil de faible revenu selon les territoires des CLSC. Consulté en septembre 2008.

[http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/atlas/atlas/index.php?id\\_carte=72](http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/atlas/atlas/index.php?id_carte=72)

Ministère des affaires municipales (2005). Liste des modifications apportées aux municipalités depuis juillet 1991, Consulté en mars 2006.

[http://www.mamr.gouv.qc.ca/organisation/orga\\_donn\\_modi.asp](http://www.mamr.gouv.qc.ca/organisation/orga_donn_modi.asp)

Mooney LA, Perera FP, Van Bennekum AM, Blaner WS, Karkoszka J, Covey L *et al.* (2001). Gender differences in autoantibodies to oxidative DNA base damage in cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(6):641-648.

Mozaffarian D, Rimm EB (2006). Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 296(15):1885-1899.

Mukhopadhyay S, Ghosh D, Chatterjee A, Sinha S, Tripathy S, Chandra AK (2005). Evaluation of possible goitrogenic and anti-thyroidal effect of nitrate, a potential environmental pollutant. *Indian J Physiol Pharmacol* 49:284-288.

Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ (1995). Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 333(15):964-969.

Nadon S, Kosatsky T, Przybysz R (2002). Contaminant exposure among women of childbearing age who eat St. Lawrence River sport fish. *Arch Environ Health* 57(5):473-481.

National Research Council (1980). Iodine, Dans: *Recommended Dietary Allowance*, 9th revised ed. National Academy of Science, Washington, D.C., pp. 147–151.

Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A (2004). Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 14(12):1077-1083.

Novotny TE, Warner KE, Kendrick JS, Remington PL (1988). Smoking by blacks and whites: socioeconomic and demographic differences. *Am J Public Health* 78(9):1187-1189.

Nystrom E, Bengtsson C, Lapidus L, Petersen K, Lindstedt G (1993). Smoking--a risk factor for hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 16(2):129-131.

Oddie TH, Klein AH, Foley TP, Fisher DA (1979). Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage. *Clin Chem* 25(7):1251-1253.

O'Keefe PW, Clayton WC, Connor S, Bush B, Hong CS (2006). Organic pollutants in wild ducks from New York state: I. interspecies differences in concentrations and congener profiles of PCBs and PCDDs/PCDFs. *Sci Total Environ* 361(1-3):111-123.

O'Loughlin J, Paradis G, Renaud L, Sanchez Gomez L (1998). One-year predictors of smoking initiation and of continued smoking among elementary schoolchildren in multiethnic, low-income, inner-city neighbourhoods. *Tob Control* 7(3):268-275.

Ordene KW, Pan C, Barzel US, Surks MI (1983). Variable thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone after small decreases in plasma thyroid hormone concentrations in patients of advanced age. *Metabolism* 32(9):881-888.

Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J (1999). Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect* 107(10):843-849.

Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC (1991). Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34(1):77-83.

PasseportSanté.net (2004). Du poisson, deux à quatre fois par semaine! Montréal. Consulté en novembre 2008.

<http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=2004111600>

Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L *et al.* (2007). An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8):3122-3127.

Persky V, Turyk M, Anderson HA, Hanrahan LP, Falk C, Steenport DN *et al.* (2001). The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones. *Environ Health Perspect* 109(12):1275-1283.

Pierce JP, Fiore MC, Novotny TE, Hatziandreu EJ, Davis RM (1989). Trends in cigarette smoking in the United States. Educational differences are increasing. *JAMA* 261(1):56-60.

Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM (2004). The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 150(5):605-618.

Prummel MF, Wiersinga WM (1993). Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 269(4):479-482.

Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L (1990). Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 123(4):395-401.

Rathore M, Bhatnagar P, Mathur D, Saxena GN (2002). Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. *Sci Total Environ* 295(1-3):207-215.

Rawn DF, Forsyth DS, Ryan JJ, Breakell K, Verigin V, Nicolidakis H *et al.* (2006). PCB, PCDD and PCDF residues in fin and non-fin fish products from the Canadian retail market 2002. *Sci Total Environ* 359(1-3):101-110.

Rayman MP (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet* 356(9225):233-241.

Renner R (2008). Where is the iodine? *Environ Sci Technol* 42(4):979-980.

- Robertson AS, Burge PS, Cockrill BL (1987). A study of serum thiocyanate concentrations in office workers as a means of validating smoking histories and assessing passive exposure to cigarette smoke. *Br J Ind Med* 44(5):351-354.
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J *et al.* (1987). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 77(10):1294-1297.
- Ryan JJ, Levesque D, Panopio LG, Sun WF, Masuda Y, Kuroki H (1993). Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the yusho and yu-cheng rice oil poisonings. *Arch Environ Contam Toxicol* 24(4):504-512.
- Saber M, Utiger RD (1975). Augmentation of thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone following small decreases in serum thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 40(3):435-441.
- Safe SH (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 24(2):87-149.
- Saito K, Yamamoto K, Nagayama I, Uemura J, Kuzuya T (1989). Effect of internally loaded iodide, thiocyanate, and perchlorate on sodium-dependent iodide uptake by phospholipid vesicles reconstituted with thyroid plasma membranes: iodide counterflow mediated by the iodide transport carrier. *J Biochem* 105(5):790-793.
- Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J (2001). Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup Environ Med* 58(3):172-177.

Salay E, Garabrant D (2009). Polychlorinated biphenyls and thyroid hormones in adults: A systematic review appraisal of epidemiological studies. *Chemosphere* 74(11):1413-1419.

Salokangas RK, McGlashan TH (2008). Early detection and intervention of psychosis. A review. *Nord J Psychiatry* 62(2):92-105.

Sandau CD, Ayotte P, Dewailly E, Duffe J, Norstrom RJ (2002). Pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyl metabolites in umbilical cord plasma of neonates from coastal populations in Quebec. *Environ Health Perspect* 110(4):411-417.

Santé Canada (2007). Évaluation des risques pour la santé liés au mercure présent dans le poisson et bienfaits pour la santé associés à la consommation de poisson - 4.3 Taille des portions selon certains types de poisson, Ottawa, consulté en novembre 2008. [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/merc\\_fish\\_poisson-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/merc_fish_poisson-fra.pdf)

Santé Canada (1997). *Santé et environnement : manuel sur la santé et l'environnement à l'intention des professionnels de la santé.*

Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P (1985). The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 145(8):1386-1388.

Schell ML, Gallo MV, Decaprio AP, Hubicki L, Denham M, Ravenscroft J (2004). Thyroid function in relation to burden of PCBs, *p,p'*-DDE, HCB, mirex and lead among Akweasne Mohawk youth: a preliminary study. *Environ Toxicol Pharmacol*, 18: 91-99

Schlienger JL, Grunenberger F, Vinzio S, Goichot B (2003). Smoking and the thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)* 64(4):309-315.

Sigurdsson G, Franzson L (1988). Urine excretion of iodine in an Icelandic population. *Icelandic Med J*. 74:179 –181.

Sioen I, De Henauw S, Van Camp J (2007). Evaluation of benefits and risks related to seafood consumption. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 69(5-6):249-289.

Sioen I, Van Camp J, Verdonck F, Verbeke W, Vanhonacker F, Willems J *et al.* (2008). Probabilistic intake assessment of multiple compounds as a tool to quantify the nutritional-toxicological conflict related to seafood consumption. *Chemosphere* 71(6):1056-1066.

Skinner L (1992). Chemical contaminants in the wildlife from the Mohawk Nation at Akwesasne and the vicinity of the General Motors Corporation/Central Foundry Division, Massena, NY plant. New York State Departement of Environmental Conservation, Albany, NY.

SLV2000 (2008). Le guide alimentaire du Saint-Laurent – Homard d'Amérique. Québec. Consulté en septembre 2008.

[http://www.slv2000.qc.ca/bibliotheque/centre\\_docum/phase3/guide\\_alimentaire/fiche\\_f.asp?id=25](http://www.slv2000.qc.ca/bibliotheque/centre_docum/phase3/guide_alimentaire/fiche_f.asp?id=25)

Soldin OP, Goughenour BE, Gilbert SZ, Landy HJ, Soldin SJ (2009). Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid* 19(8):817-823.

SPSS inc. (2006). SPSS Statistics 15.0. Logiciel de statistique.

Stanton WR, Oei TP, Silva PA (1994). Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addict* 29(7):913-925.

Statistiques Canada (1996). Recensement de la population de 1996. Consulté en octobre 2008. <http://www12.statcan.ca/francais/census01/info/census96.cfm>



Stewart P, Darvill T, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Bush B (1999). Assessment of prenatal exposure to PCBs from maternal consumption of Great Lakes fish: an analysis of PCB pattern and concentration. *Environ Res* 80(2 Pt 2):S87-S96.

Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y (1965). Endemic coast goitre. Dans: *Hokkaido, Japan. Acta Endocrinol (Copenh)* 50(2):161-176.

Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M *et al.* (1997). Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47(1):87-92.

Taga I, Oumbe VA, Johns R, Zaidi MA, Yonkeu JN, Altosaar I (2008). Youth of West-Cameroon are at high risk of developing IDD due to low dietary iodine and high dietary thiocyanate. *Afr Health Sci* 8(3):180-185.

Tajtakova M, Semanova Z, Tomkova Z, Szokeova E, Majoros J, Radikova Z, *et al.* (2006). Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in schoolchildren from nitrate polluted area. *Chemosphere* 62:559-564.

Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J (2005). Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 113(8):1039-1045.

Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J (1995). The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 48(8):999-1009.

Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, *et al.* (2009). Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res* 41(6):436-442.

Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D *et al.* (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 354(26):2783-2793.

Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F *et al.* (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7(6):481-493.

Tunbridge WM, Vanderpump MP (2000). Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29(2):239-53.

Turyk M, Anderson HA, Hanrahan LP, Falk C, Steenport DN, Needham LL *et al.* (2006). Relationship of serum levels of individual PCB, dioxin, and furan congeners and DDE with great lakes sport-caught fish consumption. *Environ Res* 100(2):173-183.

UpToDate Inc. (2010). Drug interactions with thyroid hormones Consulté en août 2010.

UpToDate Inc. (2008). Thyroid hormone synthesis and physiology. Hypothal pituitary thyroid axis. Consulté en septembre 2008.

Vagenakis AG, Braverman LE (1975). Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med Clin North Am* 59(5):1075-1088.

Vahter M, Berglund M, Akesson A, Liden C (2002). Metals and women's health. *Environ Res* 88(3):145-155.

Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam M, Falk-Filippson A, Kavlock R *et al.* (2007). Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. *Environ Res* 104(1):70-84.

Vanderpump MPJ, Turnbridge WM (2000). The epidemiology of thyroid diseases.

Dans : *The thyroid : a fundamental and clinical text*. Braverman LE, Utiger RD. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; p. 467-473.

Vanderpump MP, Tunbridge WM (2002). Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12(10):839-847.

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F *et al.* (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43(1):55-68.

Vestergaard P (2002). Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 146(2):153-161.

Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J *et al.* (2002). Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 12(1):69-75.

Vidal J (2006). Étude écologique sur l'association entre l'hypothyroïdie et la consommation de poissons, de fruits de mer et le tabagisme : préparation des données. Centre de Recherche Clinique et Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. 1-25.

Vought RL, London WT, Stebbing GE (1967). Endemic goiter in Northern Virginia. *J Clin Endocrinol Metab* 27(10):1381-1389.

Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P *et al.* (2005). Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 165(21):2467-2472.

Wang C, Crapo LM (1997). The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26(1):189-218.

- Weiss J, Papke O, Bergman A (2005). A worldwide survey of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and related contaminants in butter. *Ambio* 34(8):589-597.
- Weiss SJ, Philp NJ, Grollman EF (1984). Iodide transport in a continuous line of cultured cells from rat thyroid. *Endocrinology* 114(4):1090-1098.
- Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP (1992). Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health* 82(6):816-820.
- Woeber KA (2000). Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med* 9(8):743-747.
- Wolff J (1964). Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 44:45-90.
- Wolff J, Chaikoff IL (1948). Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* 174:555–564.
- Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G (2000). Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health* 90(10):1633-1635.
- Zimmermann MB, Kohrle J (2002). The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: Biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 12(10):867-878.
- Zoeller TR, Dowling AL, Herzig CT, Iannacone EA, Gauger KJ, Bansal R (2002). Thyroid hormone, brain development, and the environment. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:355-361.

Zrally Z, Bendova J, Svecova D, Faldikova L, Veznik Z, Zajicova A (1997). Effects of oral intake of nitrates on reproductive functions of bulls. *Vet Med (Praha)*. 42:345-354.

## **Annexes**

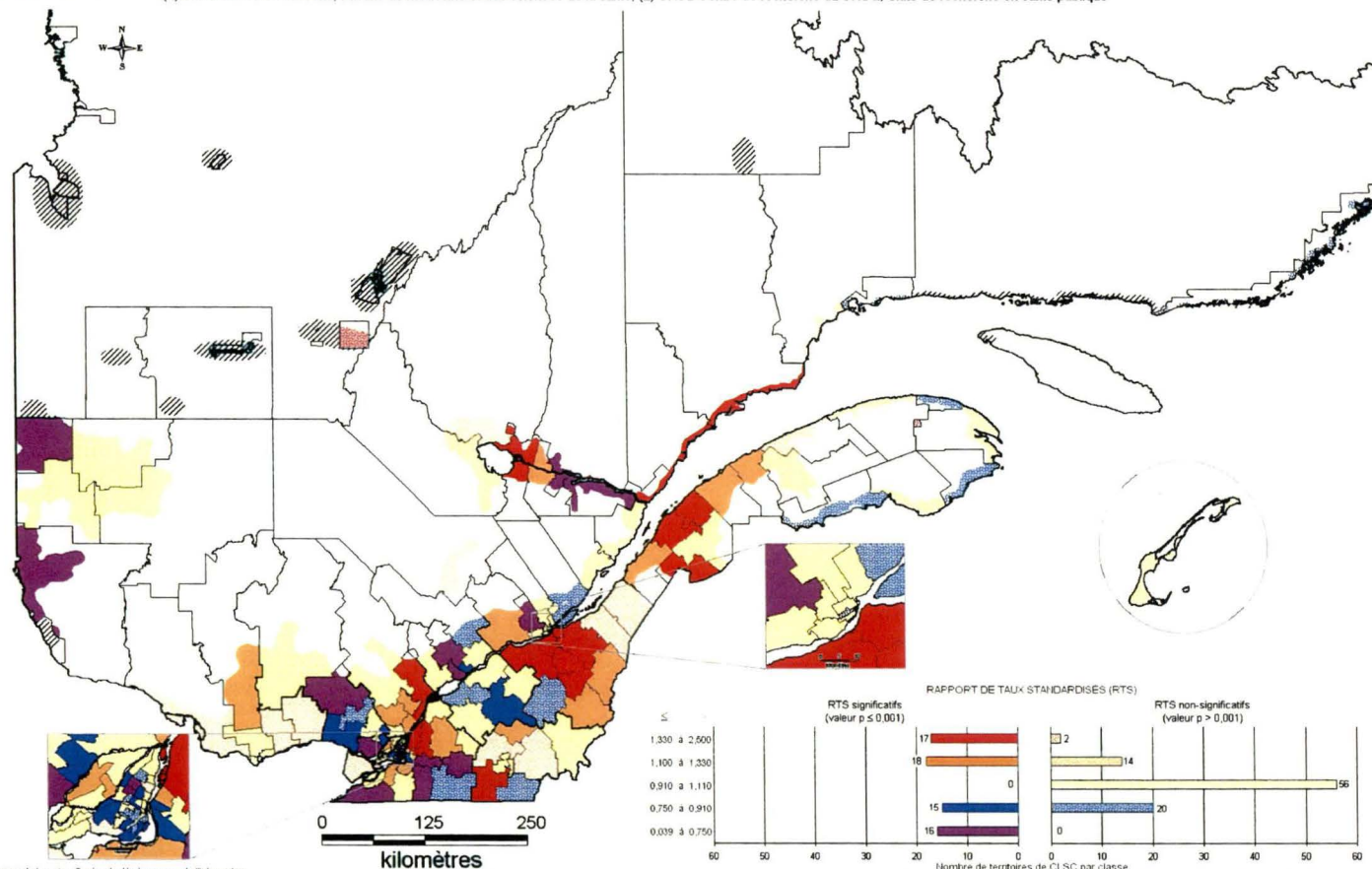
Annexe 1 : Distribution des rapports de taux  
d'incidence standardisés pour l'âge d'utilisateurs  
d'hormones thyroïdiennes au Québec entre 1998 et  
2001 en fonction du sexe et des différents territoires  
de CLSC

# Distribution géographique des rapports de taux d'incidence standardisés pour l'âge (RTS) d'utilisateurs d'hormones thyroïdiennes chez les femmes\* au Québec en fonction des différents territoires de CLSC entre 1998 et 2001

\* assurées par le régime public d'assurance médicaments

Fabien Gagnon<sup>1,2</sup>, Suzanne Gingras<sup>2</sup>, Jean-François Duchesne<sup>2</sup>, Benoît Lévesque<sup>2</sup>, Marie-France Langlois<sup>1</sup> et Isabelle Michaud<sup>1</sup>

(1) Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, (2) CHUL-Centre de recherche du CHUQ, Unité de recherche en santé publique



Source de la carte : Service du développement de l'information  
Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec  
Octobre 2004

Source des RTS : Gagnon F, Gingras S, Duchesne J-F, Lévesque B  
Etude de la répartition géographique de l'hypothyroïdie au Québec  
CHUL-Centre de recherche du CHUQ, Unité de recherche en santé publique, juillet 2004

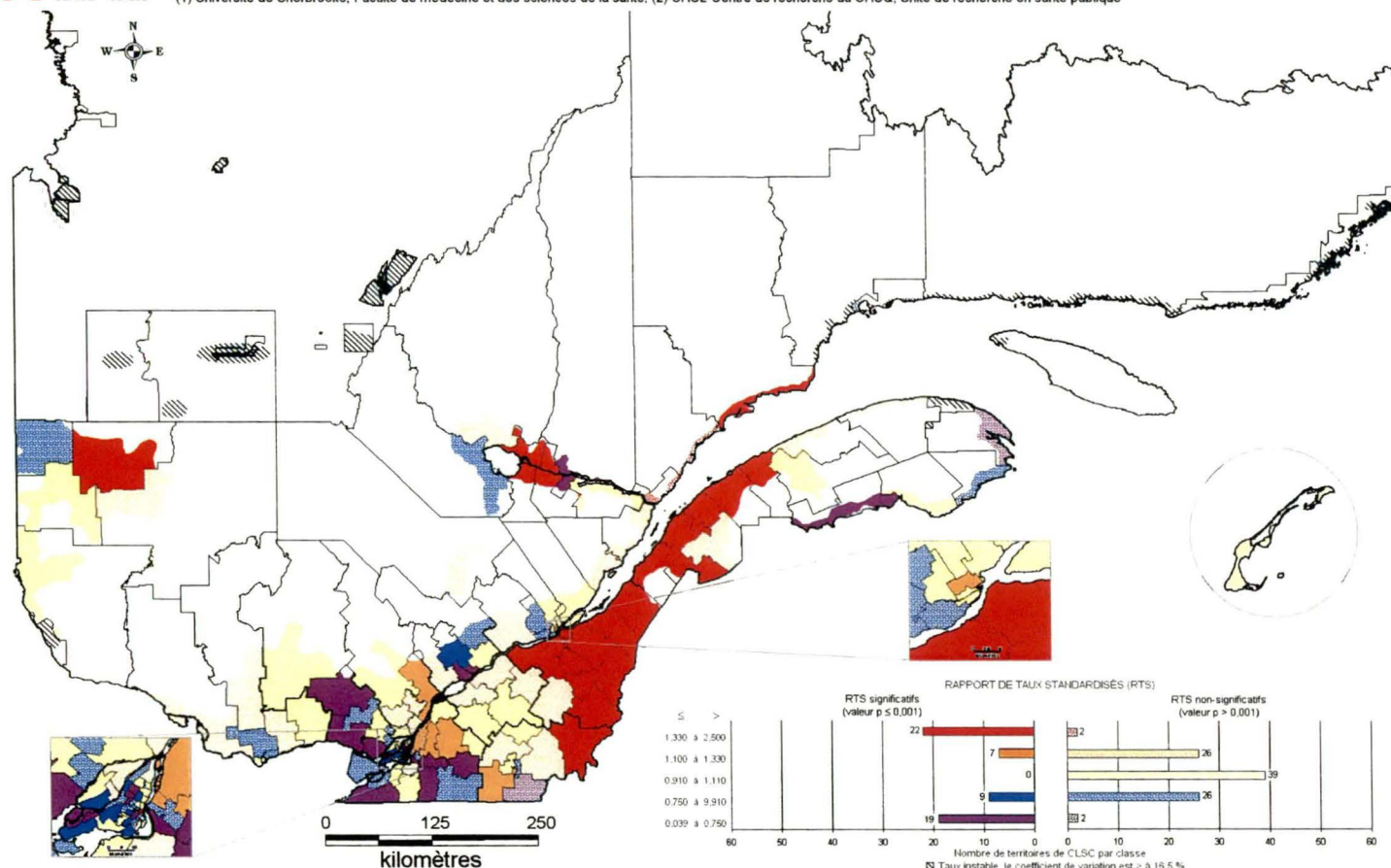
Cartographie des résultats réalisée par  
Anne-Marie Lalonde, B.Sc., M.Env.  
à partir du financement de  
Santé Canada  
Canada



# Distribution géographique des rapports de taux d'incidence standardisés pour l'âge (RTS) d'utilisateurs d'hormones thyroïdiennes chez les hommes\* au Québec en fonction des différents territoires de CLSC entre 1998 et 2001

\* assurés par le régime public d'assurance médicaments

Fabien Gagnon<sup>1,2</sup>, Suzanne Gingras<sup>1</sup>, Jean-François Duchesne<sup>2</sup>, Benoît Lévesque<sup>2</sup>, Marie-France Langlois<sup>1</sup> et Isabelle Michaud<sup>1</sup>  
 (1) Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, (2) CHUL-Centre de recherche du CHUQ, Unité de recherche en santé publique



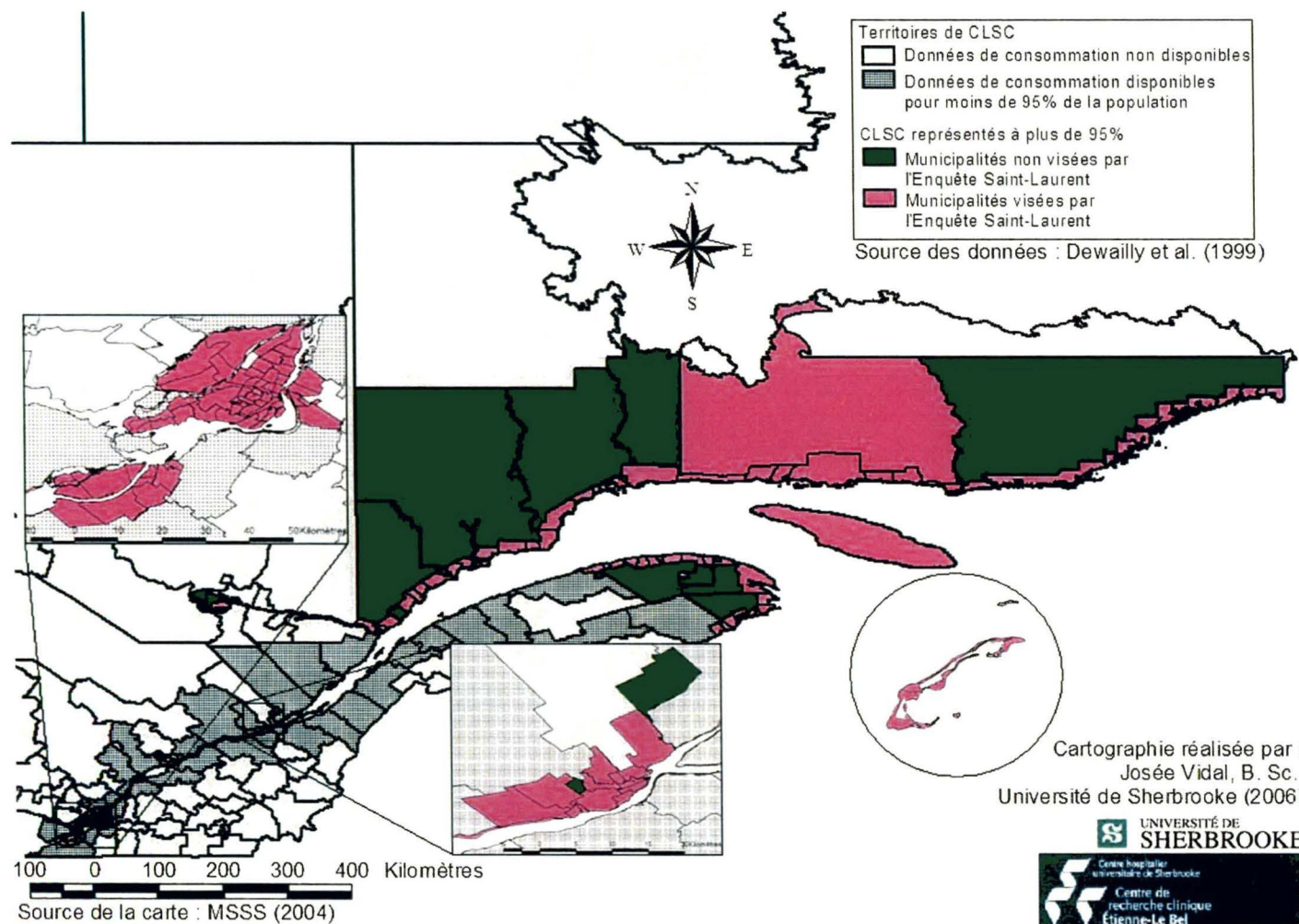
Source de la carte : Service du développement de l'information  
 Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec  
 Octobre 2004

Source des RTS : Gagnon F., Gingras S., Duchesne J.F., Lévesque B.  
 Étude de la répartition géographique de l'hypothyroïdie au Québec  
 CHUL-Centre de recherche du CHUQ, Unité de recherche en santé publique, juillet 2004

Cartographie des résultats réalisée par  
 Anne-Marie Lalonde, B.Sc., M.Env.  
 à partir du financement de  
 Santé Canada  
 Canada

Annexe 2 : Territoires de CLSC à l'étude à partir de  
*l'enquête Saint-Laurent Vision 2000*

ÉTUDE ÉCOLOGIQUE SUR L'ASSOCIATION ENTRE L'HYPOTHYROIDIE ET LA CONSOMMATION DE POISSONS,  
DE FRUITS DE MER ET LE TABAGISME : POPULATION À L'ÉTUDE



Annexe 3 : Approbation du Comité d'éthique de la  
recherche en santé chez l'humain du Centre  
hospitalier universitaire de Sherbrooke

**APPROBATION**  
**Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du**  
**Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke**  
**Membres du Comité:**

APRIL Marie-Josée, Ph.D. éthicienne, Faculté de Médecine  
BAILLARGEON, Jean-Daniel, M.D., service de gastro-entérologie, CHUS  
BAILLARGEON, Jean-Patrice, M.D., service d'endocrinologie, CHUS, vice-résident  
BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur  
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS  
CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS, vice-présidente  
CLOUTIER, Yvan, éthicien, extérieur  
DESROSIERS, Nicole, représentante du public  
FROST, Eric, Ph.D., département de microbiologie, CHUS  
GAGNÉ, Ginette, représentante du public  
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS  
LANGEVIN, Chantal, Infirmière, CII-CHUS  
LETELLIER, Marc, Ph.D., département de biochimie, CHUS  
MORISSETTE, Me Katherine, conseillère en éthique, CHUS  
NORMANDIN, Denise, M.D., chirurgie cardiovasculaire pédiatrique, CHUS  
PINEAULT, Caroline, représentante du public  
ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public  
ROUSSEAU, Marie-Pierre, Pharmacienne, CHUS  
TÉTRAULT, Jean-Pierre, anesthésiologiste, président, CHUS  
XHIGNESSE, Marianne, M.D., médecine de famille, CHUS

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : S/O

**Approbation demandée par:** Dr Fabien Gagnon

**Pour le projet # 06-045-R1**

Étude écologique sur l'association entre l'hypothyroïdie et l'arsenic dans l'eau de consommation.

**Approbation donnée par la présidence le 16 avril 2007 pour 12 mois.**

- ☐ Protocole complet : version reçu le 5 avril 2006
- ☐ formulaire de consentement principal :
- ☐ Autre formulaire de consentement :
- ☐ Questionnaire(s) :
- ☐ Amendement # : \_\_\_\_\_ Date amendement : \_\_\_\_\_
- ☒ Autre : Renouvellement d'approbation jusqu'au 16 avril 2008

**Signé par:**

\_\_\_\_\_  
**Jean-Pierre Tétrault, M.D.**  
**Président du comité**

\_\_\_\_\_  
16 avril 2007

**Date de signature**

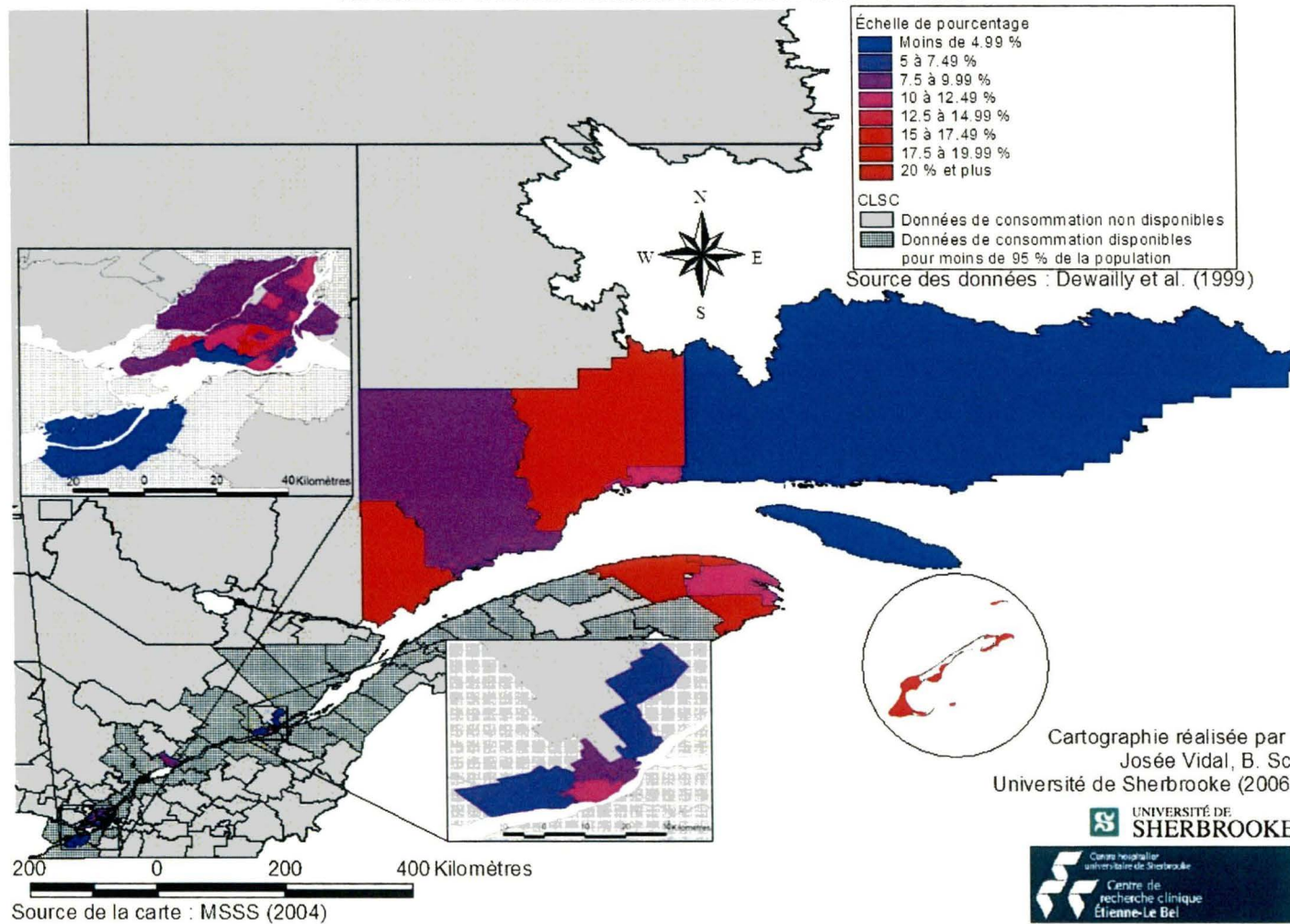
**Il est rappelé à l'investigateur principal:**

- a) qu'il doit rapporter au Comité tout problème majeur intervenant dans la réalisation du protocole;
- b) qu'il doit rapporter aux sujets participant aux recherches tout résultat ou information susceptibles de modifier leur consentement;
- c) qu'il doit remettre au sujet une copie du formulaire de consentement identique à l'original signé par celui-ci;
- d) que tous les patients ou sujets sains participant à un projet de recherche doivent avoir un dossier au CHUS

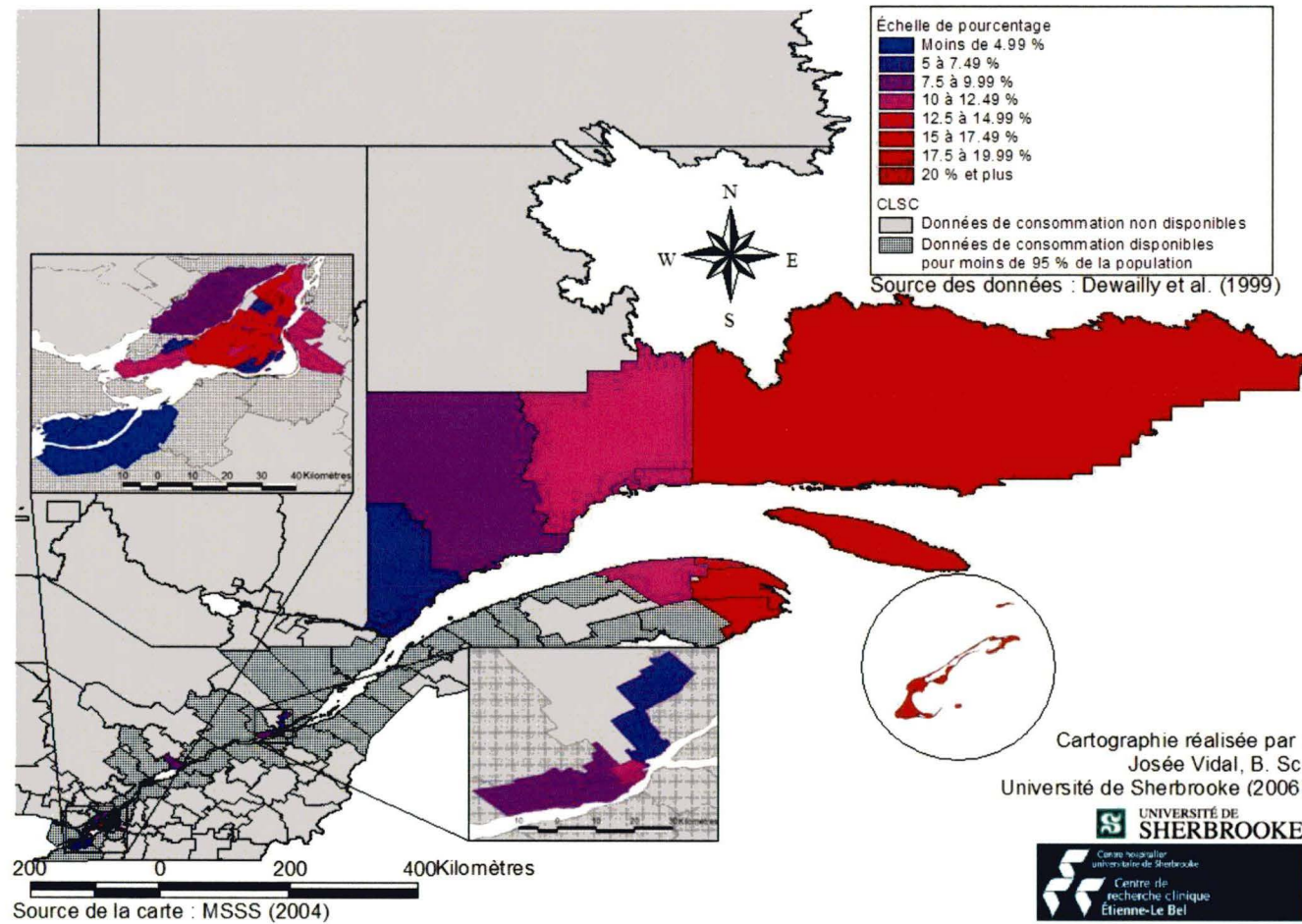
Annexe 4 : Proportion de grands consommateurs de  
poissons en fonction du sexe et des différents  
territoires de CLSC



POURCENTAGE DE CONSOMMATION DE PLUS DE HUIT REPAS DE POISSONS PAR MOIS  
AU QUÉBEC CHEZ LES HOMMES PAR TERRITOIRES DE CLSC



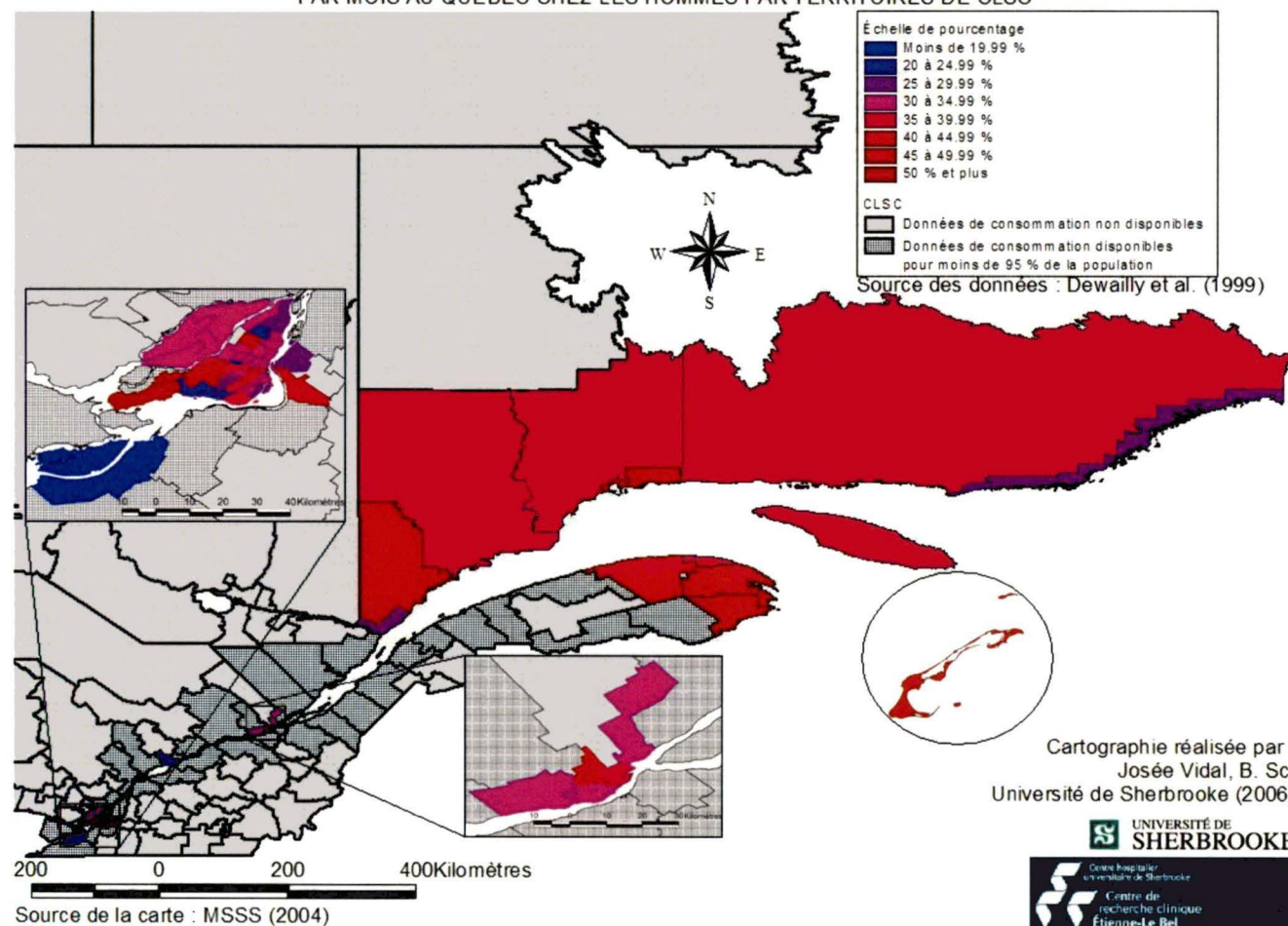
POURCENTAGE DE CONSOMMATION DE PLUS DE HUIT REPAS DE POISSONS PAR MOIS  
AU QUÉBEC CHEZ LES FEMMES PAR TERRITOIRES DE CLSC



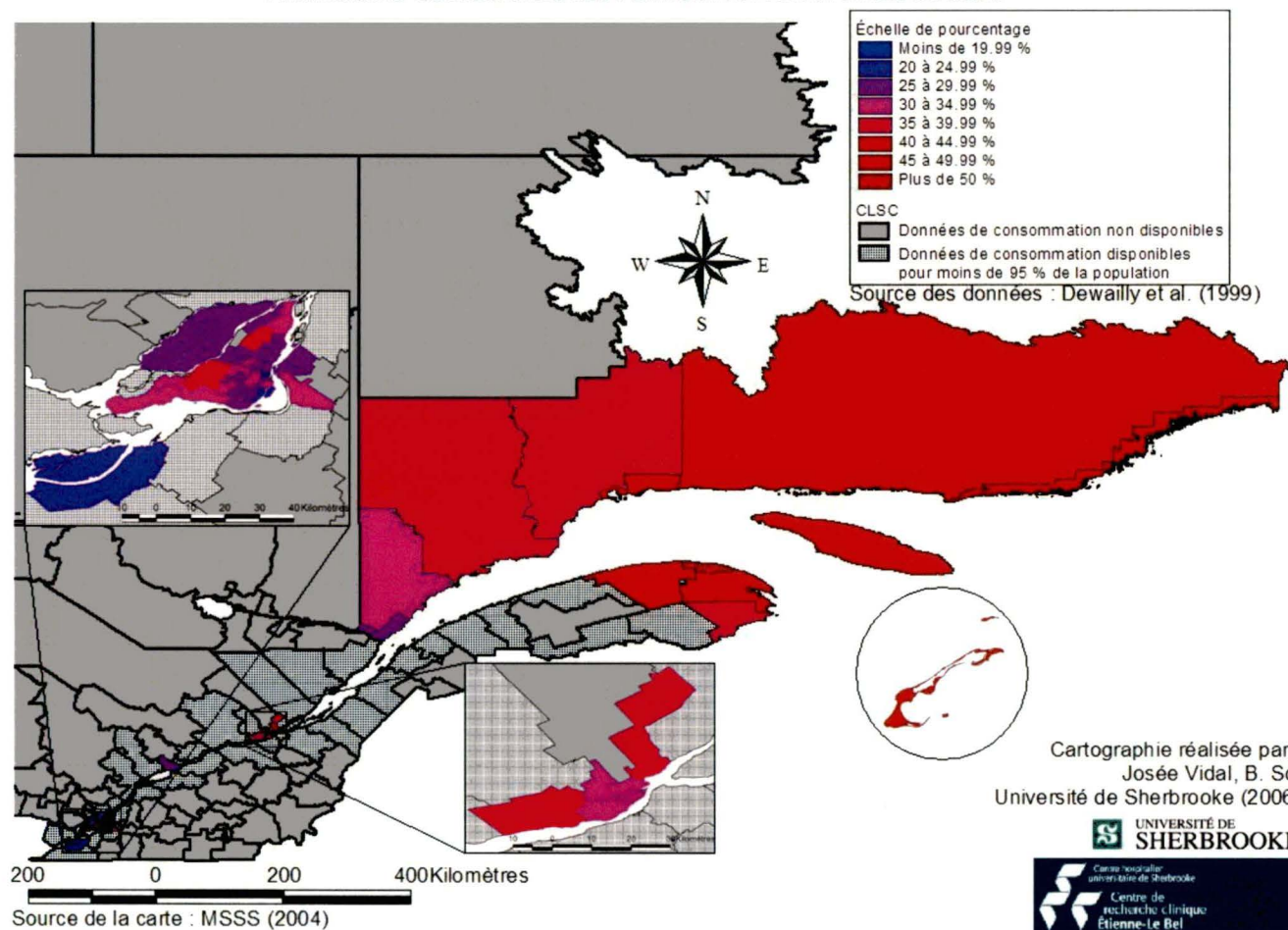


Annexe 5 : Proportion de grands consommateurs de  
fruits de mer en 1995 en fonction du sexe et des  
différents territoires de CLSC

POURCENTAGE DE CONSOMMATION DE TROIS REPAS DE FRUITS DE MER ET PLUS  
PAR MOIS AU QUÉBEC CHEZ LES HOMMES PAR TERRITOIRES DE CLSC



POURCENTAGE DE CONSOMMATION DE TROIS REPAS DE FRUITS DE MER ET PLUS  
PAR MOIS AU QUÉBEC CHEZ LES FEMMES PAR TERRITOIRES DE CLSC



Annexe 6 : Données sur la proportion de fumeurs  
réguliers par sexe et par regroupement  
géographique en 1998

Regroupement géographique	Nombre de CLSC	Proportion de fumeurs réguliers	
		Hommes	Femmes
Bas St-Laurent	9	17,1	18,9
Chicoutimi	1	22,3	22,0
Saguenay Lac St-Jean (excluant Chicoutimi)	6	22,6	20,7
Québec	13	18,2	19,4
Mauricie - Bois Francs (Nord)	7	21,7	18,9
Mauricie - Bois Francs (Sud)	5	20,4	18,5
Sherbrooke	1	19,1	20,3
Etrie (excluant Sherbrooke)	7	23,5	20,3
Montréal - aire vulnérable	35	23,3	24,3
Montréal - aire intermédiaire		16,3	17,3
Hull	1	21,3	21,8
Outaouais (excluant Hull)	7	25,1	22,5
Abitibi Témiscamingue	6	24,9	24,0
Côte-Nord	8	25,0	23,5
Nord du Québec	4	24,7	23,5
Gaspésie - Îles de la Madeleine	8	19,2	16,8
Chaudières Appalaches	11	20,9	19,5
Laval	4	18,8	18,8
Lanaudière - Région métropolitaine	3	24,4	23,7
Lanaudière	3	24,0	24,4
Laurentides - Région métropolitaine	3	18,1	19,2
Laurentides	4	21,6	23,8
Montréal - Région métropolitaine aire vulnérable	11	27,9	24,6
Montréal - Région métropolitaine aire intermédiaire et non vulnérable		16,6	19,5
Montréal - rural		18,0	21,9

Annexe 7 : Pourcentage de la population couverte  
par l'*Enquête Saint-Laurent Vision 2000* par  
territoire de CLSC

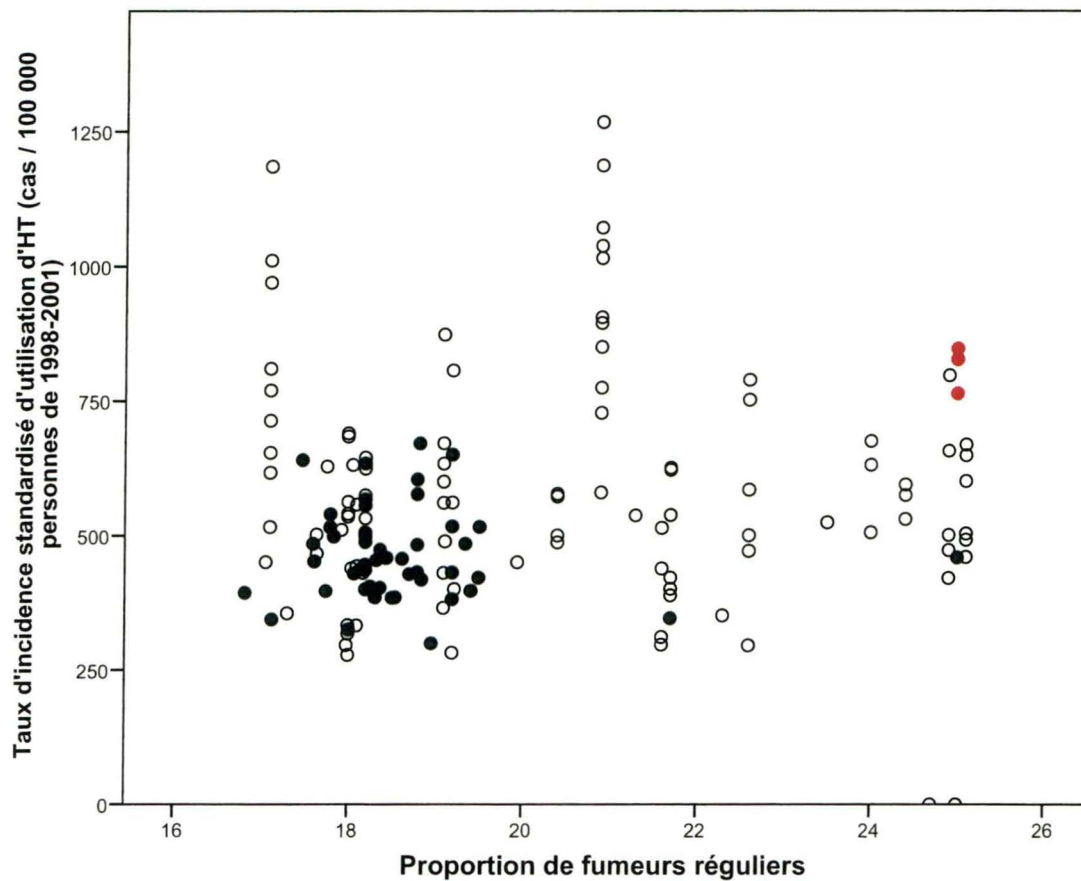
% de population représentée dans les CLSC		
Catégorie (%)	Pourcentage	CLSC
100	100	Valleyfield-Beauharnois
		Brossard-Saint-Lambert
		Longueuil
		Limoilou-Vanier
		Duburger-Les-Saules-Lebourgneuf
		Saint-Laurent
		Bordeaux-Cartierville
		Anjou
		Saint-Michel
		Ahuntsic
		Rosemont
		Saint-Henri
		Montréal-Centre-Ville
		Métro
		Côte-Saint-Luc
		Notre-Dame-De-Grâce-Montréal-Ouest
		Pointe-Saint-Charles
		Verdun
		Lasalle
		Saint-Paul
		Côte-Des-Neiges
		Snowdon
		Parc-Extension
		Saint-Louis-Du-Parc
		Mont-Royal
		Villeray
		Petite Patrie
		Plateau-Mont-Royal
		Montréal-Centre-Sud
		Hochelaga-Maisonneuve
		Mercier-Est
		Saint-Léonard
		Mercier-Ouest
		Rivière-Des-Prairies
		Pointe-Aux-Trembles
		Québec-Basse-Ville
		Chomedey
		Duvernay
		Pont-Viau
		Dollard-Des-Ormeaux
		Sainte-Rose-De-Laval
		Lac-Saint-Louis
		Lachine
		Sept-Îles
		Québec-Haute-Ville
		Sainte-Foy-Sillery
		Laurentien
		Basse-Côte-Nord
		Îles-De-La-Madeleine
		Minganie
		Forestville
95 - 99,9	99,8	Gaspé
	98,5	Grande-Vallée
	98,4	Manicouagan
	96,5	Port-Cartier
	95,9	Denis-Riverin
90 - 94,9	95,8	Pabok
	95,3	Les Escoumins
	92,7	Beauport
	87,9	Trois-Rivières
	86,9	Saint-Constant-La Prairie
80 - 89,9		Bonaventure
		Châteauguay-Mercier
		Orléans

% de population représentée dans les CLSC		
Catégorie (%)	Pourcentage	CLSC
70 - 79,9	86,6	Avignon
	85,8	Matane
	84,4	Cap-De-La-Madeleine
	81,4	Rimouski-Neigette
	79,8	Bas-Richelieu
	79,6	Charlevoix-Ouest
	70,5	Bécancour
60 - 69,9	70,4	Pierrefonds
	69,8	Rivière-Du-Loup
	69,1	Charlevoix-Est
60 - 69,9	68,1	D'Autray
	68,0	Montmagny
	66,9	Lajemmerais
50 - 59,9	55,9	L'Assomption
	55,2	Les Basques
	54,0	Nicolet-Yamaska
40 - 49,9	49,9	Vaudreuil-Soulanges
	49,8	Maskinongé
	45,1	La Mitis
	43,5	Kamouraska
	41,8	L'Islet
30-39,9	40,9	Les Moulins
	38,0	Des Chenaux
	34,7	Chaudière
	33,3	Portneuf
	32,6	Loretteville-Val-Bélair
20 - 29,9	25,8	Bellechasse
	20,2	Lotbinière
10 - 19,9	19,2	Haut-Saint-Laurent
	12,7	Desjardins



Annexe 8 : Relation entre le taux d'incidence standardisé d'utilisation d'HT (cas / 100 000 personnes de 1998 à 2001) et la proportion de fumeurs réguliers en fonction du sexe et des différents territoires de CLSC, selon la disponibilité de l'information pour les trois variables indépendantes.

● : L'information est disponible pour les trois variables indépendantes (n=49) ; les points rouges représentent les territoires de Les Escoumins, Forestville et Manicouagan  
○ : L'information n'est pas disponible pour les trois variables indépendantes



● : L'information est disponible pour les trois variables indépendantes (n=55) ; les points rouges représentent les territoires de Les Escoumins, Forestville et Manicouagan  
○ : L'information n'est pas disponible pour les trois variables indépendantes

